

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-053566

(43)Date of publication of application : 19.02.2002

(51)Int.Cl.

C07D277/46
A61K 31/427
A61K 31/4439
A61K 31/454
A61K 31/4709
A61K 31/4725
A61K 31/496
A61K 31/497
A61K 31/498
A61K 31/502
A61K 31/5355
A61P 29/00
A61P 43/00
C07D417/04
C07D417/14

(21)Application number : 2000-244080

(71)Applicant : JAPAN TOBACCO INC

(22)Date of filing : 11.08.2000

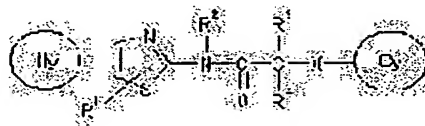
(72)Inventor : INABA TAKAYUKI
SAGAWA KATSUICHI
OKAMOTO YOSHIHISA

(54) THIAZOLE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a safe therapeutic/prophylactic agent effective for diseases caused by PKC(protein kinase) including pain through selectively inhibiting PKC, especially PKC γ (PKC isozyme γ).

SOLUTION: The objective thiazole compound is shown by e.g. the general formula [I], wherein, R¹, R², R³ and R⁴ are each H or the like, R² and R³ may form a ring together with the adjoining -N-CO-CR⁴-; ring Hy is a heterocyclic group; ring Cy is an aryl, and these rings may be substituted. The above thiazole compound may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt. A PKC inhibitor comprising the above compound is also provided.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of
rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-53566

(P2002-53566A)

(43) 公開日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

キーワード (参考)

C 0 7 D 277/46

C 0 7 D 277/46

4 C 0 3 3

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/427

4 C 0 6 3

31/4439

31/4439

4 C 0 8 6

31/454

31/454

31/4709

31/4709

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全113頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-244080 (P2000-244080)

(22) 出願日 平成12年8月11日 (2000.8.11)

(71) 出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72) 発明者 稲葉 隆之

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

業株式会社医薬総合研究所

(72) 発明者 佐川 勝一

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

業株式会社医薬総合研究所

(74) 代理人 100100217

弁理士 大東 輝雄

最終頁に続く

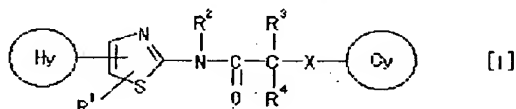
(54) 【発明の名称】 チアゾール化合物及びその医薬用途

(57) 【要約】

【課題】 PKC、特に、PKC γ を選択的に阻害することにより、疼痛をはじめとするPKCに起因する疾患に対し有効かつ安全な治療剤及び予防剤を提供すること。

【解決手段】 下記一般式 [I]

【化1】



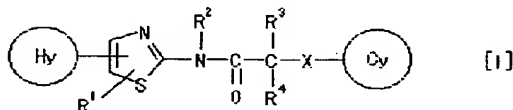
(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、水素原子等であり、R²とR³は、隣接する-N-CO-CR⁴-と一緒になって環を形成してもよく、環Hyはヘテロ環基であり、環Cyはアリール基等であり、当該各環は置換されてもよい。)等で表されるチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩、及び該化合物を含んでなるPKC阻害剤。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式〔I〕で表されるチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んでなるプロテインキナーゼC阻害剤。

【化1】



【式中、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又は、C₁－6アルキル基であり、

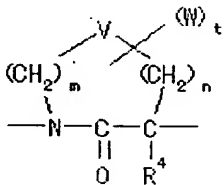
R²は、水素原子、又は、下記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁－6アルキル基であり、

{グループA：ハロゲン原子、－OR^{b1}（式中、R^{b1}は、水素原子、又は、C₁－6アルキル基である。）、－SR^{b2}（式中、R^{b2}は、水素原子、又は、C₁－6アルキル基である。）、及び、－NR^{b3}R^{b4}（式中、R^{b3}及びR^{b4}は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、C₁－6アルキル基、又は、R^{b3}及びR^{b4}が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基であり、ここで、該隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基は、1つの窒素原子の他に、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる0乃至3個のヘテロ原子を含み、C₁－6アルキル基で置換されてもよい。）。}

R³及びR⁴は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁－6アルキル基、－OR^{a1}（式中、R^{a1}は、水素原子、C₁－6アルキル基、又は、C₁－6アルキルカルボニル基である。）、又は、－NR^{a2}R^{a3}（式中、R^{a2}及びR^{a3}は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、C₁－6アルキル基、C₁－6アルコキシカルボニル基、又は、R^{a2}及びR^{a3}が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基（前記定義の通り。）である。）であり、

R²とR³は、隣接する－N－CO－CR⁴－と一緒に形成するヘテロ環基であり、

【化2】



【式中、Vは、－CH₂－、－O－、－S－、－CO－、－OCO－、－NR^{a5}－、－CO－NR^{a5}－、又は、－NR^{a5}－CO－（ここで、R^{a5}は、水素原子、C₁－6アルキル基、C₆－14アリールC₁－6アルキル基、C₁－6アルコキシカルボニル基、又は、

C₆－14アリールC₁－6アルキルオキシカルボニル基である。）、Wは、C₁－6アルキル基、又は、上記グループAから選ばれる置換基であり、tは、0、1又は2であり、tが2の時、2つのWはそれぞれ同一若しくは異なってもよく、m及びnは、それぞれ同一若しくは異なって、0又は1乃至3の整数である。}で表される環を形成してもよく、

Xは、単結合、C₁－4アルキレン、－O－、－S－、－COO－、－OCO－、－NR^{a4}－、－CO－NR^{a4}－、又は、－NR^{a4}－CO－（式中、R^{a4}は、水素原子、又は、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁－6アルキル基である。）であり、

環Hyは、ヘテロ環基であり、ここで、該ヘテロ環基は、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含み、該ヘテロ環基は、下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、該置換基はそれぞれ同一若しくは異なってもよい{グループB：ニトロ基、ハロゲン原子、及び、－Y－Z[ここで、

Yは、単結合、－CH＝CH－、－O－、－CH(OH)－、－COO－、－NR^{b5}－、－NR^{b6}－CO－、－NR^{b7}－COO－、－NR^{b8}－CO－NR^{b9}－、－NR^{b10}－SO₂－、及び、－CO－NR^{b11}－（式中、R^{b5}、R^{b6}、R^{b7}、R^{b8}、R^{b9}、R^{b10}及びR^{b11}は、水素原子、又は、C₁－6アルキル基である。）、

Zは、水素原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁－6アルキル基、C₆－14アリール基、C₃－7シクロアルキル基、C₃－7シクロアルケニル基、ヘテロ環基（前記定義の通り。）、C₆－14アリールC₁－6アルキル基、C₃－7シクロアルキルC₁－6アルキル基、C₃－7シクロアルケニルC₁－6アルキル基、及び、ヘテロ環C₁－6アルキル基（ここで、該基は、前記定義の通りのヘテロ環に置換されたC₁－6アルキル基を示す。）であり、ここで、該C₆－14アリール基、該C₃－7シクロアルキル基、該C₃－7シクロアルケニル基、該ヘテロ環基、該C₆－14アリールC₁－6アルキル基、該C₃－7シクロアルキルC₁－6アルキル基、該C₃－7シクロアルケニルC₁－6アルキル基、及び、該ヘテロ環C₁－6アルキル基は、下記グループCから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なってもよい

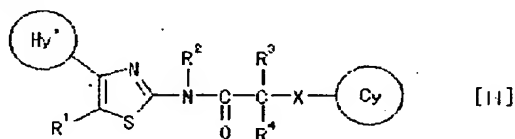
{グループC：ハロゲン原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁－6アルキル基、－OR^{c1}（式中、R^{c1}は、水素原子、又は、C₁－6アルキル基である。）、及び、－NR^{c2}R^{c3}（式中、R^{c2}及びR^{c3}は、それぞれ同一若しくは異なって、水

(3)

素原子、又はC₁-6アルキル基である。)。}。]。}。環Cyは、C₆-14アリール基、C₃-7シクロアルキル基、又は、ヘテロ環基（前記定義の通り。）であり、該C₆-14アリール基、該C₃-7シクロアルキル基及び該ヘテロ環基は、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なっているもよい。]

【請求項2】 下記一般式〔II〕で表されるチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

〔化3〕



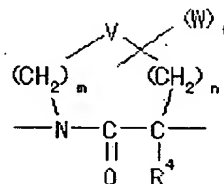
〔式中、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又は、C₁-6アルキル基であり、R²は、水素原子、又は、下記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基であり、

{グループA：ハロゲン原子、-OR^{b1}（式中、R^{b1}は、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。）、-SR^{b2}（式中、R^{b2}は、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。）、及び、-NR^{b3}R^{b4}（式中、R^{b3}及びR^{b4}は、それぞれ同一若しくは異なっており、水素原子、C₁-6アルキル基、又は、R^{b3}及びR^{b4}が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基であり、ここで、該隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基は、1つの窒素原子の他に、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる0乃至3個のヘテロ原子を含み、C₁-6アルキル基で置換されてもよい。）。} R³及びR⁴は、それぞれ同一若しくは異なっており、水素原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基、-OR^{a1}（式中、R^{a1}は、水素原子、C₁-6アルキル基、又は、C₁-6アルキルカルボニル基である。）、又は、-NR^{a2}R^{a3}（式中、R^{a2}及びR^{a3}は、それぞれ同一若しくは異なっており、水素原子、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシカルボニル基、又は、R^{a2}及びR^{a3}が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基（前記定義の通り。）である。）であり、R²とR³は、隣接する-N-CO-CR⁴-と一緒に形成するヘテロ環基（前記定義の通り。）である。)

*キル基、又は、C₁-6アルキルカルボニル基である。)、又は、-NR^{a2}R^{a3}（式中、R^{a2}及びR^{a3}は、それぞれ同一若しくは異なっており、水素原子、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシカルボニル基、又は、R^{a2}及びR^{a3}が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基（前記定義の通り。）である。）であり、R²とR³は、隣接する-N-CO-CR⁴-と一緒に形成するヘテロ環基（前記定義の通り。）である。)

10 【化4】

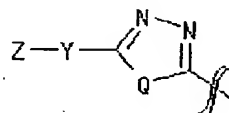
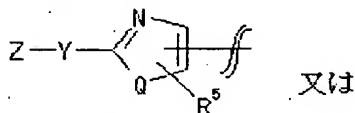


〔式中、Vは、-CH₂-、-O-、-S-、-CO-、-OCO-、-NR^{a5}-、-CO-NR^{a5}-、又は、-NR^{a5}-CO-（ここで、R^{a5}は、水素原子、C₁-6アルキル基、C₆-14アリールC₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシカルボニル基、又は、C₆-14アリールC₁-6アルキルオキシカルボニル基である。）、Wは、C₁-6アルキル基、又は、上記グループAから選ばれる置換基であり、tは、0、1又は2であり、tが2の時、2つのWはそれぞれ同一若しくは異なっており、m及びnは、それぞれ同一若しくは異なっており、0又は1乃至3の整数である。〕で表される環を形成してもよく、

Xは、単結合、C₁-4アルキレン、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-NR^{a4}-、-CO-NR^{a4}-、又は、-NR^{a4}-CO-（式中、R^{a4}は、水素原子、又は、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基である。）であり、

環Hy'は、

〔化5〕



（ここで、Qは、-NR^{a6}-（式中、R^{a6}は水素原子、又は、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基である。）、又は、-O-、-S-であり、

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、又は、C₁-6アルキル基であり、

Yは、単結合、-CH=CH-、-O-、-CH(OH)-、-COO-、-NR^{b5}-、-NR^{b6}-CO-、-NR^{b7}-COO-、-NR^{b8}-CO-NR^{b9}-、-NR^{b10}-SO₂-、及び、-CO-NR^{b11}-（式中、R^{b5}、R^{b6}、R^{b7}、R^{b8}、R^{b9}、R^{b10}及びR^{b11}は、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。）、

b¹¹-（式中、R^{b5}、R^{b6}、R^{b7}、R^{b8}、R^{b9}、R^{b10}及びR^{b11}は、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。）、

Zは、水素原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基、C₆-14アリール基、C₃-7シクロアルキル基、C₃-7シクロアルケニル基、ヘテロ環基（前記定義の通り。）、C₆-14アリールC₁-6アルキル基、C₃-7シクロアルキルC₁-6アルキル基、C₃-7シクロアルケニルC₁-6アルキル基、及び、ヘテロ環C₁-6アルキル

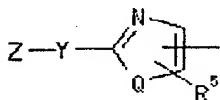
(4)

5

ル基（ここで、該基は、前記定義の通りのヘテロ環に置換されたC₁-6アルキル基を示す。）であり、ここで、該C₆-14アリール基、該C₃-7シクロアルキル基、該C₃-7シクロアルケニル基、該ヘテロ環基、該C₆-14アリールC₁-6アルキル基、該C₃-7シクロアルキルC₁-6アルキル基、該C₃-7シクロアルケニルC₁-6アルキル基、及び、該ヘテロ環C₁-6アルキル基は、下記グループCから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なっているてもよい

{グループC：ハロゲン原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基、-OR^{c1}（式中、R^{c1}は、水素原子、又はC₁-6アルキル基である。）、及び、-NR^{c2}R^{c3}（式中、R^{c2}及びR^{c3}は、それぞれ同一若しくは異なっており、水素原子、又はC₁-6アルキル基である。）。}。環C_yは、C₆-14アリール基、C₃-7シクロアルキル基、又は、ヘテロ環基（前記定義の通り。）であり、該C₆-14アリール基、該C₃-7シクロアルキル基及び該ヘテロ環基は、下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なっているてもよい。

{グループB：ニトロ基、ハロゲン原子、及び、-Y-Z（Y及びZは前記定義の通り。）} }
 【請求項3】 環H_yが、
 【化6】



（式中、各記号は請求項2記載の通り。）である請求項2記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項4】 Yが、-NR^{b5}-又は-NR^{b6}-CO-（式中、各記号は請求項2記載の通り。）である請求項3記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項5】 Qが、-S-である請求項4記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項6】 Xが、単結合である請求項5記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項7】 Yが、-NR^{b6}-CO-（式中、記号R^{b6}は請求項2記載の通り。）であり、Zが、C₁-6アルキル基又はC₃-7シクロアルキル基である請求項6記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【請求項8】 環C_yが、フェニル基又はピリジル基である請求項7記載のチアゾール化合物又は製薬上許容さ

6

れるその塩であって、当該フェニル基及びピリジル基は、請求項2記載のグループCから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、該置換基はそれぞれ同一若しくは異なっているてもよい。

【請求項9】 請求項2乃至8記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る医薬組成物。

【請求項10】 請求項1乃至9記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成るプロテインキナーゼCアイソザイムγ選択的阻害剤。

【請求項11】 請求項2乃至9記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る鎮痛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規チアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩、及びそれらを有効成分として含有してなる医薬組成物に関する。更に詳しくは、プロテインキナーゼC（PKC）活性を阻害すること、特に、選択的にPKCアイソザイムγ（PKCγ）活性を阻害することにより、鎮痛作用を有する新規チアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩、及びそれらを有効成分として含有してなる医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】PKCは、細胞内の多様な情報伝達に中心的な役割を果たすセリン／トレオニンタンパク質リン酸化酵素の一種である。PKCがリン酸化する蛋白は、上皮細胞成長因子受容体、インスリン受容体、インターロイキン2受容体、アセチルコリン受容体、アドレナリン受容体などの受容体、ホスホランパン、ナトリウムイオンチャンネル、グルコース担体など多数の膜蛋白、筋肉を構成するアクチン、ミオシンなど、グリコーゲンホスホリラーゼキナーゼ、シトクロムP450などの代謝性酵素など多数にわたる。現在、PKCには少なくとも10種以上のアイソザイムが存在することが知られる。これらアイソザイムは、何れもC末端側にキナーゼドメインを、N末端側に制御ドメインを配した構造をとる。キナーゼドメインは、PKC間では高い相同性を示し、Aキナーゼ（サイクリックAMP依存性プロテインキナーゼ、PKAともいう。）、Gキナーゼ（サイクリックGMP依存性プロテインキナーゼ）、チロシンキナーゼなど他のプロテインキナーゼとも相同性を示す。制御ドメイン中には、カルシウム結合部位、ホルボールエステル結合部位が存在し、その両者を有する一群{α、β（I型、II型）、γ}と、ホルボールエステル結合部位のみを有する一群{δ、ε、θ、η}、及びその両者を欠く一群{ζ、λ}に区別できる。PKCα、β、γは、ジアシルグリセロール（DAG）等の細胞膜イノシトールリン脂質の代謝産物及びカルシウムにより活性化される、すなわちリン脂質／カルシウム依存性セリン／トレオニンタンパク質リン酸化酵素である。

(5)

7

【0003】PKC活性化を介する病状としては、網膜血流低下などの血流異常、網膜血管の血管透過性亢進、腎糸球体濾過値の亢進などの血管収縮性異常、腎メサンギウム細胞において収縮応答性の低下及び細胞外基質の産生増加が挙げられる。また、転写因子の活性化による細胞増殖異常及び遺伝子発現異常、心筋組織においては心肥大、心臓細動などの病態に係わるなど様々な報告がある。そのためPKC活性を阻害する薬剤は、糖尿病合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、糖尿病性神経障害）、動脈硬化、血管障害（血栓症等）、炎症、皮膚病、免疫性疾患（後天性免疫不全症等）、中枢神経系疾患（アルツハイマー病等）、癌など様々な疾患への適応が考えられる。

【0004】また、PKC阻害剤の薬理作用として、鎮痛に関する報告も見られる。PKCは中枢神経系に多く発現することが知られており、特に脊髄後角に多く存在することから、痛みへの何らかの影響を示すと見られている。1992年には、PKC β 阻害剤のPDBu (phorbol 12 13-dibutyrate) が炎症性痛覚過敏を抑制することが報告され (Neurosci. Lett., 140, 181-184, 1992)、PKC阻害剤の痛みに関する作用が実証された。PKCアイソザイムの中でも、PKC γ は脳と脊髄にのみ発現が認められており、特にPKC γ 選択的阻害剤は、疼痛、痛覚過敏、アロディニア及びモルヒネ等麻薬性鎮痛薬に対する耐性への適応が期待される。1995年、モルヒネの連続投与によってモルヒネ耐性の得られた実験動物において、脊髄後角でPKC γ の免疫活性が明らかに増加したことが報告され (BRAIN RESEARCH, 677 (2), 257-67, 1995)、モルヒネとPKC阻害剤を併せて投与した結果、モルヒネ耐性を予防したことも報告された (PAIN, 85 (3), 395-404, 2000)。また、普通の動物では、末梢神経の傷害によって神経過敏症状や持続痛が引き起こされる場合があるが、PKC γ を欠如させた実験動物においては、ほとんど完全に神経性疼痛症状には発展しなかったことが報告され、持続痛の予防及び治療への可能性が示されている (SCIENCE, 278 (5336), 279-83, 1997)。1999年には、末梢性の炎症によって引き起こされるアロディニアの持続に、PKC γ が寄与しているとする説が提案されている (NEUROSCIENCE, 88 (4), 1267-74, 1999)。PKC阻害作用を有する化合物は、既に数多く報告されている。このうちいくつかの阻害剤はその他のキナーゼ類等と比較しPKC選択的であるにもかかわらず、アイソザイムにおける選択性が不十分である等の理由により、未だ実用的な薬剤の開発には至っていない。PKCが細胞内情報伝達に中心的な役割を果たすことを

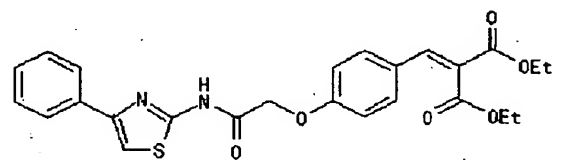
8

考慮すると、特に、PKC γ の分布が多い細胞及び臓器、PKC γ を選択的に活性化する症状、PKC γ が深く関連する症状に於ては、PKC γ 活性を選択的に阻害することが望ましく、PKC γ 選択的阻害剤が安全かつ副作用の少ない薬剤の開発ターゲットとして期待される。

【0005】外傷、外科手術、炎症等により引き起こされる痛み、更には傷害が回復した後の神経の損傷・機能障害等から生じる慢性的な痛みは臨床上的大きな問題の一つである。また、通常の痛い刺激に対し反応の亢進を示す痛覚過敏、正常な場合痛みを感じない刺激に対し痛みを感じるアロディニア等の知覚神経異常による痛みも、生活に支障をきたす深刻な症状に発展することがある。現在、モルヒネを始めいくつかの鎮痛薬が用いられている。しかし、麻薬性及び非麻薬性オピオイドは強い鎮痛作用を示す一方、身体依存性、精神依存性を示し、退薬症状を発現する。また、その他の副作用として呼吸抑制作用、悪心、嘔吐、便秘、排尿困難等の症状が現れるため、その使用が制限されるという欠点を持つ。神経の損傷・機能障害等によって起こる疼痛には、現在通常臨床で使用されている鎮痛薬、例えば解熱性鎮痛薬・麻薬性鎮痛薬に対し抵抗性を示し、有効な鎮痛作用を示さない症状も見られる。よって安全性と有効性を兼ね備えた鎮痛剤特に耽溺性を有さない強力な鎮痛剤、痛覚過敏及びアロディニア等の知覚神経異常に対する鎮痛剤、モルヒネ等の麻薬性鎮痛剤の耐性を改善する薬剤の開発が望まれている。

【0006】ここで、本発明のチアゾール化合物と比較的構造の類似する化合物を開示する先行文献を紹介する。特開平10-287634号には、PKC阻害剤として下記化合物A等が開示されている。

【化7】



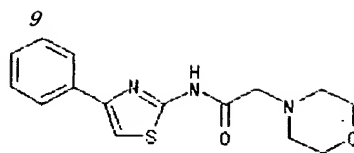
化合物A

しかし、該特許の発明化合物と本発明化合物とは、化学構造的な特徴が異なっており、本発明化合物の示唆も見られない。

【0007】更に、Pharmazie, 48 (12), 948-949 (1993) には、下記化合物B及び類似化合物の抗炎症効果が示されており、抗炎症の試験で最も効果の高い下記化合物Cについては鎮痛効果も示されている。

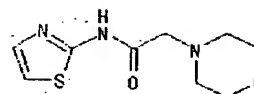
【化8】

(6)



化合物B

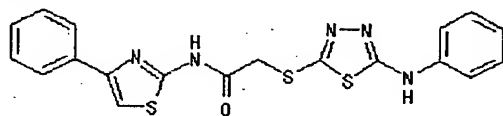
10



化合物C

【0008】また、J. Indian Chem. Soc., 57 (12), 1241-3 (1980) には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、下記化合物Dが開示されている。

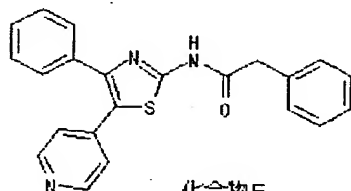
【化9】



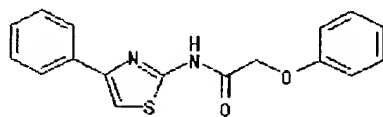
化合物D

また、WO 99/21555号には、アデノシンA3受容体アンタゴニストとして下記化合物Eが開示されており、該化合物の喘息、アレルギー疾患、炎症等への治療剤としての用途が述べられている。

【化10】



化合物E



化合物G

しかし、これら文献に開示されるアミド化合物は、単に鎮痛作用を有する化合物の中間体として開示されるに止まるものである。

【0011】

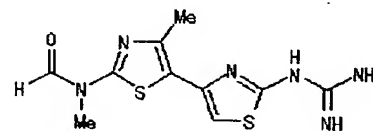
【発明が解決しようとする課題】これらの知見によりPKC阻害剤は、PKCに関連する諸症状を治療又は/及び予防する薬剤となり得る。特に、PKC γ 選択的阻害剤は、正常な細胞内情報伝達を損なうことなく、顕著な副作用を示さない安全な薬剤となり、特に痛み（疼痛、痛覚過敏、アロディニア、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬に対する耐性等）の治療及び予防剤となり得る。従って、本発明の目的は、PKC阻害作用を有する薬剤、特にPKC γ 選択的阻害作用を有する薬剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】本発明者らは、高いPKC阻害作用を有し

【0009】更に、特開昭59-193878号 (US 4649146, US 4735957, EP 117082) には、下記化合物Fが開示されており、該化合物の強心作用、抗潰瘍作用が述べられている。

【化11】

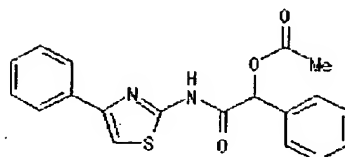


化合物F

しかし、これら文献には、該化合物の医薬用途についての記載はあるものの、本発明化合物を教示するような記載はなく、また、PKC阻害活性についての記載も見られない。

【0010】一方、FR 2073282号には、下記アミド化合物Gが、また、Indian J. Chem., 1 (10), 441-2 (1963) には、下記アミド化合物Hが開示されている。

【化12】

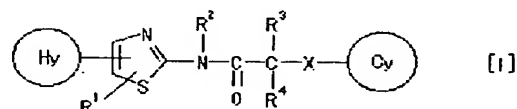


化合物H

かつPKC γ 選択的阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。より詳しくは下記(1)乃至(11)に示す通りである。

【0013】(1) 下記一般式[I]で表されるチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んでなるプロテインキナーゼC阻害剤。

【化13】



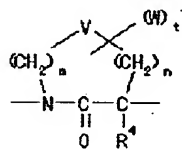
【式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又は、C1-6アルキル基であり、R²は、水素原子、又は、下記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基であり、

(7)

11

{グループA: ハロゲン原子、 $-OR^{b1}$ (式中、 R^{b1} は、水素原子、又は、 C_1-6 アルキル基である。)、 $-SR^{b2}$ (式中、 R^{b2} は、水素原子、又は、 C_1-6 アルキル基である。)、及び、 $-NR^{b3}$ R^{b4} (式中、 R^{b3} 及び R^{b4} は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、 C_1-6 アルキル基、又は、 R^{b3} 及び R^{b4} が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基であり、ここで、該隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基は、1つの窒素原子の他に、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる0乃至3個のヘテロ原子を含み、 C_1-6 アルキル基で置換されてもよい。)} R^3 及び R^4 は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよい C_1-6 アルキル基、 $-OR^{a1}$ (式中、 R^{a1} は、水素原子、 C_1-6 アルキル基、又は、 C_1-6 アルキルカルボニル基である。)、又は、 $-NR^{a2}R^{a3}$ (式中、 R^{a2} 及び R^{a3} は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、 C_1-6 アルキル基、 C_1-6 アルコキシカルボニル基、又は、 R^{a2} 及び R^{a3} が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基 (前記定義の通り。)) であり、 R^2 と R^3 は、隣接する $-N-CO-C$ R^4- と一緒に形成する、

【化14】



{式中、Vは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^{a5}-$ 、 $-CO-NR^{a5}-$ 、又は、 $-NR^{a5}-CO-$ (ここで、 R^{a5} は、水素原子、 C_1-6 アルキル基、 C_6-14 アリール C_1-6 アルキル基、 C_1-6 アルコキシカルボニル基、又は、 C_6-14 アリール C_1-6 アルキルオキシカルボニル基である。)} Wは、 C_1-6 アルキル基、又は、上記グループAから選ばれる置換基であり、tは、0、1又は2であり、tが2の時、2つのWはそれぞれ同一若しくは異なってもよく、m及びnは、それぞれ同一若しくは異なって、0又は1乃至3の整数である。} で表される環を形成してもよく、Xは、単結合、 C_1-4 アルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^{a4}-$ 、 $-CO-NR^{a4}-$ 、又は、 $-NR^{a4}-CO-$ (式中、 R^{a4} は、水素原子、又は、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよい C_1-6 アルキル基である。) であり、

【0014】環 Hy は、ヘテロ環基であり、ここで、該ヘテロ環基は、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含み、該ヘテロ環基は、下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換

12

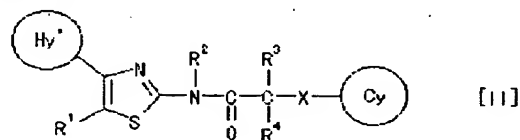
されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、該置換基はそれぞれ同一若しくは異なってもよい。

{グループB: ニトロ基、ハロゲン原子、及び、 $-Y-Z$ [ここで、Yは、単結合、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^{b5}-$ 、 $-NR^{b6}-CO-$ 、 $-NR^{b7}-COO-$ 、 $-NR^{b8}-CO-NR^{b9}-$ 、 $-NR^{b10}-SO_2-$ 、及び、 $-CO-NR^{b11}-$ (式中、 R^{b5} 、 R^{b6} 、 R^{b7} 、 R^{b8} 、 R^{b9} 、 R^{b10} 及び R^{b11} は、水素原子、又は、 C_1-6 アルキル基である。)}、Zは、水素原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよい C_1-6 アルキル基、 C_6-14 アリール基、 C_3-7 シクロアルキル基、 C_3-7 シクロアルケニル基、ヘテロ環基 (前記定義の通り。)、 C_6-14 アリール C_1-6 アルキル基、 C_3-7 シクロアルキル C_1-6 アルキル基、 C_3-7 シクロアルケニル C_1-6 アルキル基、及び、ヘテロ環 C_1-6 アルキル基 (ここで、該基は、前記定義の通りのヘテロ環に置換された C_1-6 アルキル基を示す。)) であり、ここで、該 C_6-14 アリール基、該 C_3-7 シクロアルキル基、該 C_3-7 シクロアルケニル基、該ヘテロ環基、該 C_6-14 アリール C_1-6 アルキル基、該 C_3-7 シクロアルキル C_1-6 アルキル基、該 C_3-7 シクロアルケニル C_1-6 アルキル基、及び、該ヘテロ環 C_1-6 アルキル基は、下記グループCから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なってもよい

{グループC: ハロゲン原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよい C_1-6 アルキル基、 $-OR^{c1}$ (式中、 R^{c1} は、水素原子、又は C_1-6 アルキル基である。)、及び、 $-NR^{c2}R^{c3}$ (式中、 R^{c2} 及び R^{c3} は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、又は C_1-6 アルキル基である。)}。環 Cy は、 C_6-14 アリール基、 C_3-7 シクロアルキル基、又は、ヘテロ環基 (前記定義の通り。)) であり、該 C_6-14 アリール基、該 C_3-7 シクロアルキル基及び該ヘテロ環基は、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なってもよい。]

【0015】(2) 下記一般式 [II] で表されるチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【化15】



{式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、又は、 C_1-6 アルキル基であり、 R^2 は、水素原子、又は、下

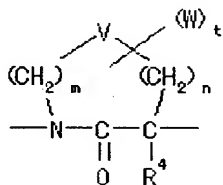
(8)

13

記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基であり、

{グループA: ハロゲン原子、-OR^{b1} (式中、R^{b1}は、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。)、-SR^{b2} (式中、R^{b2}は、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。)、及び、-NR^{b3}R^{b4} (式中、R^{b3}及びR^{b4}は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、C₁-6アルキル基、又は、R^{b3}及びR^{b4}が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基であり、ここで、該隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基は、1つの窒素原子の他に、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる0乃至3個のヘテロ原子を含み、C₁-6アルキル基で置換されてもよい。)} R³及びR⁴は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基、-OR^{a1} (式中、R^{a1}は、水素原子、C₁-6アルキル基、又は、C₁-6アルキルカルボニル基である。)、又は、-NR^{a2}R^{a3} (式中、R^{a2}及びR^{a3}は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシカルボニル基、又は、R^{a2}及びR^{a3}が隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基 (前記定義の通り。)) であり、R²とR³は、隣接する-N-CO-CR⁴-と一緒に形成する、

【化16】

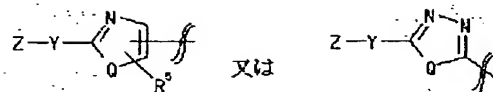


{式中、Vは、-CH₂-、-O-、-S-、-CO-、-OCO-、-NR^{a5}-、-CO-NR^{a5}-、又は、-NR^{a5}-CO- (ここで、R^{a5}は、水素原子、C₁-6アルキル基、C₆-14アリールC₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシカルボニル基、又は、C₆-14アリールC₁-6アルキルオキシカルボニル基である。)、Wは、C₁-6アルキル基、又は、上記グループAから選ばれる置換基であり、tは、0、1又は2であり、tが2の時、2つのWはそれぞれ同一若しくは異なってもよく、m及びnは、それぞれ同一若しくは異なって、0又は1乃至3の整数である。)} で表される環を形成してもよく、Xは、単結合、C₁-4アルキレン、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-NR^{a4}-、-CO-NR^{a4}-、又は、-NR^{a4}-CO- (式中、R^{a4}は、水素原子、又は、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基である。) であり、

【0016】環Hy'は、

14

【化17】



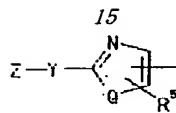
{ここで、Qは、-NR^{a6}- (式中、R^{a6}は水素原子、又は、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基である。)、又は、-O-、-S-であり、R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、又は、C₁-6アルキル基であり、Yは、単結合、-CH=CH-、-O-、-CH(OH)-、-COO-、-NR^{b5}-、-NR^{b6}-CO-、-NR^{b7}-COO-、-NR^{b8}-CO-NR^{b9}-、-NR^{b10}-SO₂-、及び、-CO-NR^{b11}- (式中、R^{b5}、R^{b6}、R^{b7}、R^{b8}、R^{b9}、R^{b10}及びR^{b11}は、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。)、Zは、水素原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基、C₆-14アリール基、C₃-7シクロアルキル基、C₃-7シクロアルケニル基、ヘテロ環基 (前記定義の通り。)、C₆-14アリールC₁-6アルキル基、C₃-7シクロアルキルC₁-6アルキル基、C₃-7シクロアルケニルC₁-6アルキル基、及び、ヘテロ環C₁-6アルキル基 (ここで、該基は、前記定義の通りのヘテロ環に置換されたC₁-6アルキル基を示す。) であり、ここで、該C₆-14アリール基、該C₃-7シクロアルキル基、該C₃-7シクロアルケニル基、該ヘテロ環基、該C₆-14アリールC₁-6アルキル基、該C₃-7シクロアルキルC₁-6アルキル基、該C₃-7シクロアルケニルC₁-6アルキル基、及び、該ヘテロ環C₁-6アルキル基は、下記グループCから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なってもよい

{グループC: ハロゲン原子、上記グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基、-OR^{c1} (式中、R^{c1}は、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。)、及び、-NR^{c2}R^{c3} (式中、R^{c2}及びR^{c3}は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、又は、C₁-6アルキル基である。)}。環Cyは、C₆-14アリール基、C₃-7シクロアルキル基、又は、ヘテロ環基 (前記定義の通り。) であり、該C₆-14アリール基、該C₃-7シクロアルキル基及び該ヘテロ環基は、下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なってもよい。

{グループB: ニトロ基、ハロゲン原子、及び、-Y-Z (Y及びZは前記定義の通り。)} }

【0017】(3) 環Hy'が、

【化18】



(式中、各記号は請求項2記載の通り。)である。(2)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0018】(4) Yが、 $-NR^{b5}-$ 又は $-NR^{b6}-CO-$ (式中、各記号は請求項2記載の通り。)である(3)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0019】(5) Qが、 $-S-$ である(4)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0020】(6) Xが、単結合である(5)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0021】(7) Yが、 $-NR^{b6}-CO-$ (式中、記号 R^{b6} は請求項2記載の通り。)であり、Zが、 C_1-6 アルキル基又は C_3-7 シクロアルキル基である(6)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩。

【0022】(8) 環Cyが、フェニル基又はピリジル基である(7)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩であって、当該フェニル基及びピリジル基は、請求項2記載のグループCから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、該置換基はそれぞれ同一若しくは異なっているもよい。

【0023】(9) (2)乃至(8)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る医薬組成物。

【0024】(10) (1)乃至(9)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成るプロテインキナーゼCアイソザイム γ 選択的阻害剤。

【0025】(11) (2)乃至(9)記載のチアゾール化合物又は製薬上許容されるその塩を含んで成る鎮痛剤。

【0026】本明細書において使用する各用語の意味は、次の通りである。「プロテインキナーゼC阻害剤」とは、プロテインキナーゼC(以下、PKC)の酵素活性を阻害することにより、PKCに関連する症状を治療又は/及び予防する薬剤である。PKCに関連する症状としては、痛み(疼痛、痛覚過敏、アロディニア、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬に対する耐性等)、糖尿病合併症(糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、糖尿病性神経障害等)、動脈硬化、血管障害(血栓症等)、炎症、皮膚病、免疫性疾患(後天性免疫不全症等)、中枢神経系疾患(アルツハイマー病等)、癌等が挙げられる。「プロテインキナーゼCアイソザイム γ 選択的阻害剤」とは、PKCアイソザイム中の γ の酵素活性を阻害する薬剤であって、その他のアイソザイム、特に、 α 及び β に対する阻害活性と比較し、 γ に対する阻害活性が高いものが好ましい。特に好ましくは、 γ の阻

(9)

16

害活性が α 及び β の3倍以上のものであり、10倍以上ものが更に好ましい。「鎮痛剤」とは、痛みを軽減或いは消失させる薬剤であって、疼痛、特に、術後疼痛等の激しい疼痛或いは神経の損傷・機能障害等によって起こる疼痛を抑えるものが好ましい。また、痛覚過敏、アロディニア等の知覚神経異常の症状を治療する薬剤、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬に対する耐性の改善により鎮痛薬の鎮痛効果を高める薬剤を意味する。また、これら症状を予防するための薬剤の使用を包含する。

【0027】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。 R^1 において特に好ましくは、塩素原子であり、環Hyの置換基(グループB)、環HyのZの置換基(グループC)、環Cyの置換基(グループB)、環CyのZの置換基(グループC)として特に好ましくは、フッ素原子である。

【0028】「 C_1-6 アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 R^1 、 R^5 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b6} 、 R^{b7} 、 R^{b8} 、 R^{b9} 、 R^{b10} 、 R^{b11} 及びWにおいて特に好ましくは、メチル基であり、 R^{b3} 及び R^{b4} においては、メチル基又はエチル基であり、更に好ましくは、メチル基である。 R^{a5} において特に好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基又はイソブチル基であり、更に好ましくはメチル基である。環Hyの R^{b5} において特に好ましくは、メチル基又はエチル基であり、環Hyの R^{c1} において好ましくは、メチル基であり、環Cyの R^{b5} 、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} において特に好ましくは、メチル基である。

【0029】「 C_1-6 アルキルカルボニル基」とは、上記「 C_1-6 アルキル基」が置換したカルボニル基であって、具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられる。好ましくはアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 R^{a1} において特に好ましくはアセチル基である。

【0030】「 C_1-6 アルコキシカルボニル基」とは、 C_1-6 アルコキシ部位のアルキルが上記「 C_1-6 アルキル基」であるアルキルオキシカルボニル基であって、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはアルキル部位が炭素数1乃至

(10)

17

4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 R^{a2} 及び R^{a3} において特に好ましくはtert-ブトキシカルボニル基である。

【0031】「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基」とは、1つの窒素原子の他に、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる0乃至3個のヘテロ原子を含み、3乃至10員環の飽和又は不飽和のヘテロ環であり、 C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。具体的には、アジリジニル基、ピロリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、モルホリノ基、インドリル基、イソインドリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、4-メチルピペラジニン-1-イル基等が挙げられる。好ましくは1つの窒素原子の他に、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる0又は1個のヘテロ原子を含み、5又は6員環の飽和又は不飽和のヘテロ環であり、 C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。 R^{b3} と R^{b4} が、「隣接する一緒に形成する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基」として特に好ましくは、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、4-メチル-1-ピペラジニル基であり、 R^{a2} と R^{a3} が、「隣接する一緒に形成する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基」として特に好ましくは、ピペリジノ基である。

【0032】「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基」とは、上記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が、下記グループAから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいものであって、無置換の C_{1-6} アルキル基も含む。グループAとは、上記定義の「ハロゲン原子」、 $-OR^{b1}$ （式中、 R^{b1} は、水素原子、又は、上記定義の「 C_{1-6} アルキル基」である。）、 $-SR^{b2}$ （式中、 R^{b2} は、水素原子、又は、上記定義の「 C_{1-6} アルキル基」である。）、及び、 $-NR^{b3}R^{b4}$ （式中、 R^{b3} 及び R^{b4} は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、上記定義の「 C_{1-6} アルキル基」、又は、 R^{b3} 及び R^{b4} が上記定義の「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロ環基」である。）である。該グループAから選ばれる置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基として、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、2-メチルチオエチル基、2-アミノエチル、2-（メチルアミノ）エチル基、2-（ジメチルアミノ）エチル基、2-（ジエチルアミノ）エチル基、3-（ジメチルアミノ）プロピル基、4-（ジメチルアミノ）ブチ

18

ル基、3-（ジメチルアミノメチル）ブチル基、1-（ジメチルアミノメチル）ブチル基、2-ピペリジノエチル基、2-（ピペラジニン-1-イル）エチル基、3-（4-メチルピペラジニン-1-イル）プロピル基、2-モルホリノエチル基、3-（イミダゾリン-1-イル）プロピル基、2-（ピロリジン-1-イル）エチル基等が挙げられる。

【0033】 R^2 において好ましくは、無置換、 $-OR^{b1}$ 置換又は $-NR^{b3}R^{b4}$ 置換（各記号は上記の通り。）の「 C_{1-6} アルキル基」であり、具体的には、メチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、2-アミノエチル、2-（メチルアミノ）エチル基、2-（ジメチルアミノ）エチル基、2-（ジエチルアミノ）エチル基、3-（ジメチルアミノ）プロピル基、4-（ジメチルアミノ）ブチル基、2-ピペリジノエチル基、3-（4-メチルピペラジニン-1-イル）プロピル基、2-モルホリノエチル基、3-（イミダゾリン-1-イル）プロピル基、2-（ピロリジン-1-イル）エチル基であり、 R^2 において特に好ましくは、 $-NR^{b3}R^{b4}$ 置換の「 C_{1-6} アルキル基」であり、具体的には、2-アミノエチル、2-（メチルアミノ）エチル基、2-（ジメチルアミノ）エチル基、2-（ジエチルアミノ）エチル基、3-（ジメチルアミノ）プロピル基又は4-（ジメチルアミノ）ブチル基であり、更に好ましくは、2-（ジメチルアミノ）エチル基である。 R^3 において好ましくは、無置換の「 C_{1-6} アルキル基」であり、特に好ましくは、メチル基である。環HyのZ（グループB）において好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、ジメチルアミノメチル基又はメチルチオメチル基、特に好ましくは、メチル基又はtert-ブチル基である。環HyのZの置換基（グループC）において好ましくは、メチル基、tert-ブチル基又はトリフルオロメチル基である。環CyのZにおいて好ましくは、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基又はジメチルアミノメチル基である。環CyのZの置換基（グループC）において好ましくは、メチル基、プロピル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基である。

【0034】「 C_{1-4} アルキレン」とは、炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキレンであり、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン等が挙げられる。Xにおいて好ましくは、メチレン及びエチレンであり、特に好ましくはメチレンである。

【0035】「 C_{6-14} アリール基」とは、炭素数6乃至14の芳香族炭化水素基であり、具体的にはフェニル基、ナフチル基、アントリル基、アズレニル基、フェナントリル基等が挙げられる。環HyのZ（グループ

(11)

19

B)、環Cy、環CyのZ(グループB)において、好ましくはフェニル基又はナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

【0036】「C₃-7シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至7個の飽和シクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基である。環Cy及び環CyのZ(グループB)として好ましくは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基であり、環Cy及び環CyのZ(グループB)において特に好ましくは、シクロヘキシル基であり、環HyのZ(グループB)において特に好ましくはシクロプロピル基である。

【0037】「C₃-7シクロアルケニル基」とは、炭素数3乃至7個、好ましくは5乃至7個のシクロアルケニル基であり、部分的な二重結合を含むが、フェニル基の様なアリール基及び完全飽和のシクロアルキル基を含まない。具体的には、シクロプロベニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル基、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル基、シクロヘプテニル基等が挙げられる。環HyのZにおいて、特に好ましくはシクロペンテニル基である。

【0038】「ヘテロ環基」とは、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至4個のヘテロ原子を含む5員環又は6員環の飽和又は不飽和のヘテロ環基であって、それらは互いに縮合若しくはベンゼン環と縮合して2環の縮合環を形成してもよい。単環であるヘテロ環基として具体的には、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホルル基、チオモルホルル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。また、縮合環であるヘテロ環基として具体的には、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、ナフチジニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル基、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、1, 3-ジオキサインダンニル基、インドニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、1, 3-ジオキソイソインドリル基、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基等が挙げられる。

【0039】環Hyにおいて好ましくは、5員或は6員の単環である不飽和ヘテロ環基であり、具体的には、ピ

20

リジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基等が挙げられる。特に好ましくは、ピリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基又はチアジアゾリル基であり、であり、更に好ましくは、オキサゾリル基、チアゾリル基又はチアジアゾリル基であり、最も好ましくはチアゾリル基である。環HyのZ(グループB)において好ましくは、5員或は6員の単環である不飽和又は飽和のヘテロ環基であり、具体的には、イミダゾリル基、チエニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホルル基等が挙げられる。環Cyにおいて好ましくは、5員或は6員の単環である不飽和又は飽和のヘテロ環基若しくはそれらとベンゼン環の縮合環であり、具体的には、イミダゾリル基、チエニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、1, 3-ジオキサインダンニル基等が挙げられる。環CyのZ(グループB)において好ましくは、5員或は6員の単環である不飽和又は飽和のヘテロ環基若しくはそれらとベンゼン環の縮合環であり、具体的には、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリジニル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピペリジル基、モルホルル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、1, 3-ジオキサインダンニル基、キノリル基、キノキサリニル基、シンノリニル基等が挙げられる。特に好ましくはピリジル基、ピラジニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピロリジニル基、モルホルル基、イソオキサゾリル基、インドリル基、キノリル基、キノキサリニル基、シンノリニル基である。

【0040】「C₆-14アリールC₁-6アルキル基」とは、上記「C₆-14アリール基」が置換した上記「C₁-6アルキル基」であり、好ましくはアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖アルキル基であり、アリール部位がフェニル基であるアリールアルキル基である。具体的には、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等が挙げられる。環HyのZ(グループB)及び環CyのZ(グループB)において特に好ましくは、ベンジル基又はフェネチル基である。

【0041】「C₃-7シクロアルキルC₁-6アルキル基」とは、上記「C₃-6シクロアルキル基」が置換した上記「C₁-6アルキル基」であり、好ましくはアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖アルキル基であるシクロアルキルアルキル基である。具体的には、シクロブ

(12)

21

ロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロブチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘプチルエチル基等が挙げられる。環HyのZ (グループB) として好ましくは、シクロペンチルメチル基又はシクロヘキシルメチル基である。

【0042】「C₃-7シクロアルケニルC₁-6アルキル基」とは、上記「C₃-6シクロアルケニル基」が置換した上記「C₁-6アルキル基」であり、好ましくはアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖アルキル基であるシクロアルケニルアルキル基である。具体的には、

(2-シクロプロペン-1-イル)メチル基、(2-シクロブテン-1-イル)メチル基、(2-シクロペンテン-1-イル)メチル基、2-(2-シクロペンテン-1-イル)エチル基、(2, 4-シクロペンタジエン-1-イル)メチル基、(2-シクロヘキセン-1-イル)メチル基、(3-シクロヘキセン-1-イル)メチル基、(2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル)メチル基、(2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル)メチル基、(2-シクロヘプテン-1-イル)メチル基等が挙げられる。環HyのZにおいて、特に好ましくは(2-シクロペンテン-1-イル)メチル基である。

【0043】「ヘテロ環C₁-6アルキル基」とは、上記「ヘテロ環基」が置換した上記「C₁-6アルキル基」であり、好ましくは、ヘテロ環部位が5員又は6員の単環ヘテロ環であり、アルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖アルキル基であるヘテロ環アルキル基である。具体的には、1-ピロリルメチル基、2-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-ピロリジニルメチル基、4-ピラジニルメチル基、4-ピリジニルメチル基、モルホリノメチル基等が挙げられ、環Hyにおいて特に好ましくは、2-チエニルメチル基又は1-イミダゾリルメチル基である。

【0044】「C₆-14アリールC₁-6アルキルオキシカルボニル基」とは、C₆-14アリールC₁-6アルキル部位が、上記「C₆-14アリール基」が置換した上記「C₁-6アルキル基」であるアリールアルキルオキシカルボニル基であり、好ましくは、ヘテロ環部位が5員又は6員の単環ヘテロ環であり、アルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖アルキル基である。具体的には、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基、2-フェニルプロピルオキシカルボニル基、4-フェニルブチルオキシカルボニル基等が挙げられる。R^{a5}において特に好ましくは、ベンジルオキシカルボニル基である。

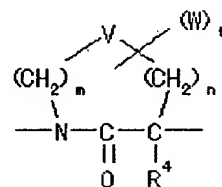
【0045】R¹として好ましくは、水素原子、塩素原子又はメチル基であり、特に好ましくは水素原子であ

22

る。R²として好ましくは、上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」であり、メチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、2-アミノエチル基、2-(メチルアミノ)エチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、2-(ジエチルアミノ)エチル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基、4-(ジメチルアミノ)ブチル基、2-ピペリジノエチル基、2-(ピペリジン-1-イル)エチル基、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル基、2-モルホリノエチル基、3-(イミダゾリン-1-イル)プロピル基、2-(ピロリジン-1-イル)エチル基等が挙げられる。特に好ましくは、2-アミノエチル基、2-(メチルアミノ)エチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、2-(ジエチルアミノ)エチル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基又は4-(ジメチルアミノ)ブチル基であり、更に好ましくは、2-(ジメチルアミノ)エチル基である。

【0046】R³として好ましくは、水素原子である。また、R²とR³が隣接する-N-CO-CR⁴-と一緒になって

【化19】



(式中、各記号は前記の通り。)で表される環を形成することも好ましい。ここで、Vは、-CO-、又は、-NR^{a5}- (ここで、R^{a5}は前記の通り。)が好ましく、-NR^{a5}-が特に好ましい。Vが-NR^{a5}-である時、R^{a5}として好ましくはC₁-6アルキル基であり、メチル基が特に好ましい。m及びnは、それぞれ同一若しくは異なって、0、1又は2であることが好ましく、特に好ましくは、m+n=1又はm+n=2である。Vが-CO-である時、m=0かつn=1が特に好ましく、Vが-NR^{a5}-の時、m=2かつn=0が特に好ましい。R⁴として好ましくは、水素原子である。Xとして好ましくは、単結合又はC₁-4アルキレンであり、特に好ましくは単結合である。

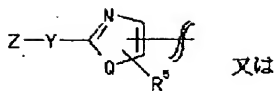
【0047】環Hyとして好ましくは、5員或は6員の単環である不飽和ヘテロ環基である。具体的には、ピリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基又はチアジアゾリル基であり、特に好ましくは、

【化20】

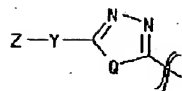
50

(13)

23



又は



(式中、各記号は上記の通り。)である。更に好ましくは、オキサゾリル基、チアゾリル基又はチアジアゾリル基であり、最も好ましくはチアゾリル基である。環Hyは一般式のチアゾリル基の4位に置換することが好ましく、環Hyがチアゾリル基の時、5位で置換することが好ましい。R⁵として好ましくは、上記「C₁-6アルキル基」であり、特に好ましくはメチル基である。

【0048】環Hyの置換基(グループB)として好ましくは、上記「ハロゲン原子」又は-Y-Zであり、特に好ましくは-Y-Zである。環Hyは、1又は2個の-Y-Zで置換されていることが好ましい。環Hyの置換基(グループB)として-Y-Zが2個の時、その一つは、Yが単結合であり、Zが上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」であることが好ましい。特に好ましくは、メチル基又はヒドロキシメチル基であり、更に好ましくはメチル基である。環Hyの置換基(グループB)として少なくとも1つの-Y-Zは、Yが単結合、-O-、-COO-、-NR^{b5}、-NR^{b6}-CO-、-NR^{b7}-COO-、又は、-NR^{b10}-SO₂- (式中、各記号は前記の通り。)であることが好ましく、Zが水素原子、上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」、上記「C₆-14アリール基」、上記「C₃-7シクロアルキル基」、上記「ヘテロ環基」、上記「C₆-14アリールC₁-6アルキル基」、上記「C₃-7シクロアルケニルC₁-6アルキル基」、及び、上記「ヘテロ環C₁-6アルキル基」であることが好ましい。Yとして特に好ましくは、-NR^{b5}又は-NR^{b6}-CO-であり、更に好ましくは-NR^{b6}-CO-である。ここで、R^{b5}、R^{b6}、R^{b7}及びR^{b10}として好ましくは、水素原子である。Zとして特に好ましくは、水素原子、上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」、又は、上記「C₃-7シクロアルキル基」であり、更に好ましくは、上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」、又は、上記「C₃-7シクロアルキル基」であり、最も好ましくは、メチル基又はシクロプロピル基である。また、該C₆-14アリール基、該C₃-7シクロアルキル基、該C₃-7シクロアルケニル基、該ヘテロ環基、該C₆-14アリールC₁-6アルキル基、該C₃-7シクロアルケニルC₁-6アルキル基、及び、該ヘテロ環C₁-6アルキル基は、下記グループCから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なってい

24

てもよい。グループC：上記「ハロゲン原子」、上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」、-OR^{c1} (式中、R^{c1}は、水素原子、又は上記「C₁-6アルキル基」である。)、及び、-NR^{c2}R^{c3} (式中、R^{c2}及びR^{c3}は、それぞれ同一若しくは異なつて、水素原子、又は上記「C₁-6アルキル基」である。環HyのZの置換基(グループC)として好ましくは、上記「ハロゲン原子」、上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」又は-OR^{c1}であり、更に好ましくは、フッ素原子、メチル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基、又は、メトキシ基である。環Hyの置換基が-Y-Zである時、YとZの好ましい組合せは、Yが-NR^{b5}-かつR^{b5}が水素原子かつZが水素原子、又は、Yが-NR^{b6}-CO-かつR^{b6}が水素原子かつZが上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」、若しくは、上記「C₃-7シクロアルキル基」である。

【0049】環Cyとして好ましくは、上記「C₆-14アリール基」又は「ヘテロ環基」であり、特に好ましくは、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、チエニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、1,3-ジオキサインダンニル基であり、更に好ましくは、フェニル基である。環Cyは、無置換若しくは1置換であることが好ましく、環Cyがフェニル基である時、環Cyの置換基(グループB)は、2位であることが好ましい。環Cyの置換基(グループB)として好ましくは、上記「ハロゲン原子」であり、特に好ましくは、フッ素原子である。環Cyの置換基(グループB)が-Y-Zの時、Yとして好ましくは、単結合、-CH=CH-、-O-、-C(OH)-、-NR^{b5}、-NR^{b6}-CO-、-NR^{b8}-CO-NR^{b9}、-NR^{b10}-SO₂-及び-CO-NR^{b11}- (式中、各記号は前記の通りである。)であり、特に好ましくは、単結合、-O-、-NR^{b6}-CO-である。ここで、R^{b5}、R^{b6}、R^{b8}、R^{b10}及びR^{b11}として好ましくは、水素原子であり、R^{b9}として好ましくはメチル基である。環Cyの置換基(グループB)が-Y-Zの時、Zとして好ましくは、水素原子、上記「グループAから選ばれる置換基で置換されてもよいC₁-6アルキル基」、上記「C₆-14アリール基」、上記「C₃-7シクロアルキル基」、上記「ヘテロ環基」、又は、上記「C₆-14アリールC₁-6アルキル基」であり、特に好ましくは、水素原子、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基又はジメチルアミノメチル基、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、ピロリジニル基、ピリジル基、ピラジニル

(14)

25

基、ピペリジル基、モルホリル基、インドリル基、キノリル基、キノキサリニル基、シンノリニル基である。また、該C₆-14アリール基、該C₃-7シクロアルキル基、該C₃-7シクロアルケニル基、該ヘテロ環基、該C₆-14アリールC₁-6アルキル基、該C₃-7シクロアルキルC₁-6アルキル基、該C₃-7シクロアルケニルC₁-6アルキル基、及び、該ヘテロ環C₁-6アルキル基は、上記グループCから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、該置換基が2個又は3個の時、置換基はそれぞれ同一若しくは異なっているもよい。環C_yのZの置換基(グループC)として好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、プロピル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、アミノ基、又は、ジメチルアミノ基である。

【0050】環Hy'の-Y-Zにおいて好ましい態様は、環Hyと同じである。

【0051】また、「製薬上許容されるその塩」とは、上記一般式[I]で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン等の有機塩基；又はリジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或いは水和物及び溶媒和物も包含される。

【0052】また、上記一般式[I]で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含さ

*れる。

【0053】なお、本発明においては各化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

【0054】本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に0.1mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。

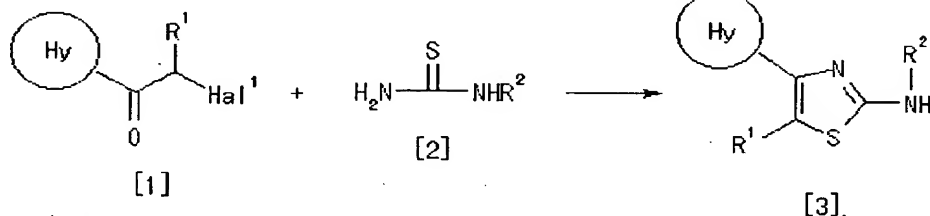
【0055】

【発明の実施の形態】次に、本発明を実施するために用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し後工程で脱保護を行う、各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よく製造を行えばよい。また、各工程において、反応処理は通常行われる方法で行えばよく、単離精製、結晶化、再結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。

【0056】製法1-1

本製法は、α-ハロケトン化合物とチオウレア化合物より、アミノ置換チアゾール化合物を得る方法である。

【化21】



(式中、Hal¹は臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子であり、その他各記号は前記の通り。)

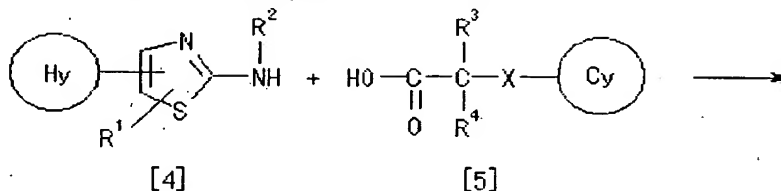
常法若しくは下記製法2により得られるα-ハロケトン

化合物[1]を、溶媒中、常法若しくは下記製法3により得られるチオウレア化合物[2]と反応させることにより、アミノ置換チアゾール化合物[3]を得ることが

(15)

27

できる。好ましい溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物〔1〕及び化合物 *



(式中、各記号は前記の通り。)

常法若しくは製法1-1と同様にして得られるアミノ置換チアゾール化合物〔4〕を、常法により得られるカルボン酸化合物〔5〕とアミド縮合させることによりチアゾール化合物〔1〕を得ることができる。アミド縮合は常法により行えばよく、例えば、化合物〔4〕を、DMF、アセトニトリル、THF、クロロホルム、酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミドや、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド等の縮合剤及び必要に応じてN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を加えて、カルボン酸化合物〔5〕と縮合することによりチアゾール化合物〔1〕を得ることが出来る。また、カルボン酸化合物〔5〕を、塩化チオニル、塩化オギザリル等で誘導される酸ハライドとする、或は、塩化ピバロイル、クロロ炭酸エチル等により誘導される混合酸無水物とする等により化合物〔5〕の活性化エステルとし、次いで、DMF、アセトニトリル、TH

28

*〔2〕は、氷冷下で混合し、室温乃至加熱下で反応させることが好ましい。炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を加えてもよい。

【0057】製法1-2

本製法は、アミノ置換チアゾールとカルボン酸化合物をアミド縮合することにより、一般式〔1〕で表されるチアゾール化合物を得る方法である。

【化22】

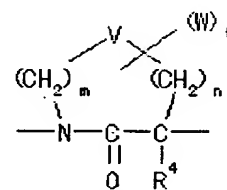
20 F、クロロホルム、酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸カリウム、ピリジン等の塩基の存在下、或はピリジン等のアミン溶媒中で反応させることによりチアゾール化合物〔1〕を得ることも出来る。本反応は加熱下で行うことが望ましい。

【0058】製法1-3

本製法は、一般式〔1〕においてR²とR³が、隣接する-N-CO-CR⁴-と一緒に

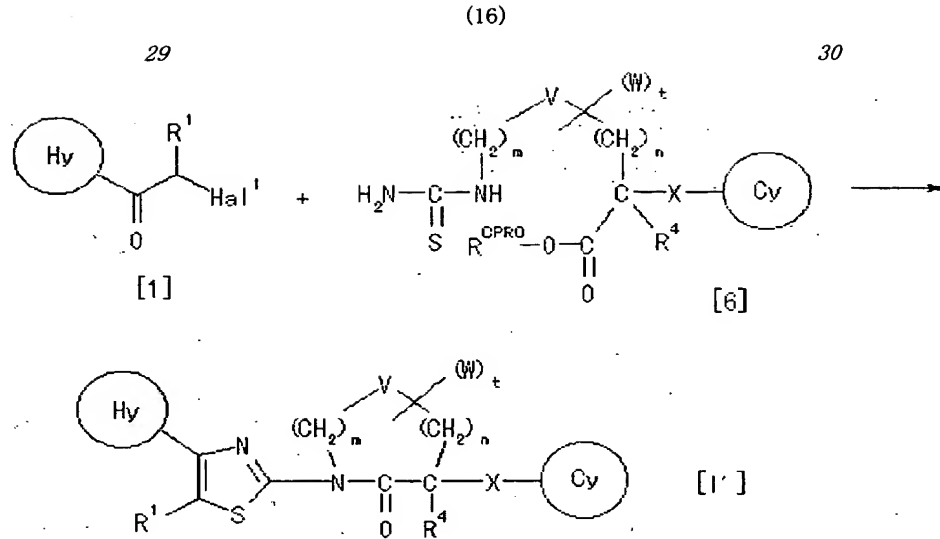
【化23】

30



(式中、各記号は前記の通り。)を形成する場合のチアゾール化合物を得る方法である。

【化24】



(式中、R^{CPRO}は、メチル基、エチル基等のカルボン酸の保護基であり、その他各記号は前記の通りであり、ここで-(W)_tは、-(CH₂)_m-V-(CH₂)_n上の置換基である。)

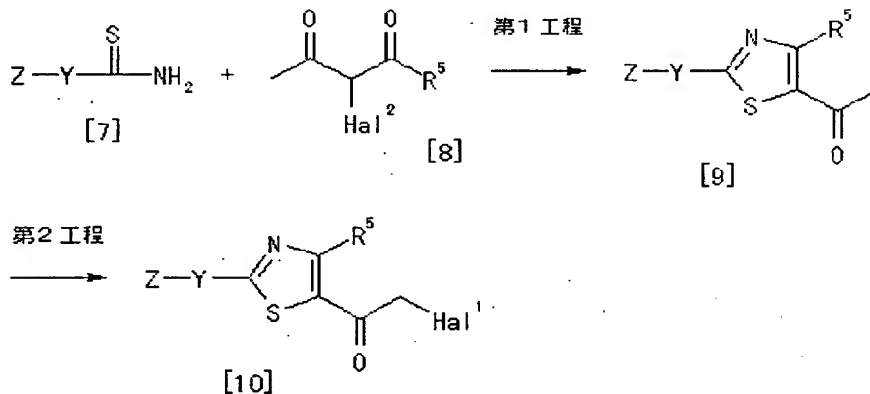
常法若しくは下記製法2により得られるα-ハロケトン化合物[1]を、室温乃至加熱下、好ましくは加熱下、溶媒中、下記製法3により得られるチオウレア化合物[6]と反応させることにより、化合物[1']を得ることができる。好ましい溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

*ノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0059】製法2

本製法は、チアゾール化合物[I]の中間体としてα-ハロケトン化合物を得る方法である。製法2-1

【化25】



(式中、Hal²は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子であり、各記号は前記の通りである。)

第1工程

常法によって得られるチオアミド化合物[7]をメタノール、エタノール等の溶媒中、室温乃至加熱下、好ましくは加熱下、ジケトン化合物[8]と環化反応させることにより化合物[9]を得ることができる。炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を加えてもよい。好ましい溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物[9]は下記参考文献等と同様にして合成することもできる。

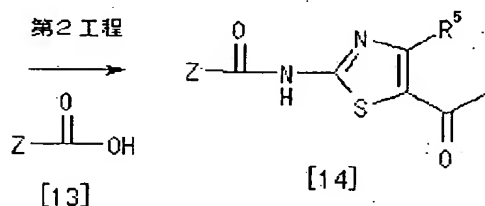
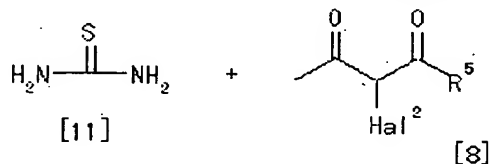
参考文献：Khim Geterotsikl Soedin, 1995 (1), 130-132 (1995); Khim Geterotsikl Soedin, 1994 (2), 249-252 (1994). Indian J. Chem., 32 (8), 848-857 (1993).

第2工程
化合物[9]を溶媒中、加熱下、N-ブロモスクシンイミド、テトラブチルアンモニウムトリブロミド、ベンジ

(17)

31

ルトリメチルアンモニウム・ジクロロヨウ素酸塩、臭素等のハロゲン化剤と反応させることにより α -ハロケトン化合物[10]を得ることができる。好ましい溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；*



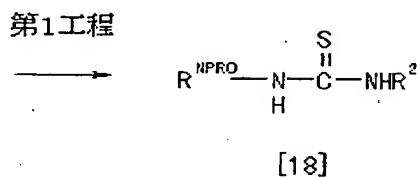
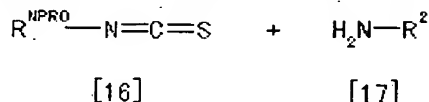
(式中、各記号は前記の通りである。)

第1工程

製法2-1の第1工程と同様にして、チオウレア[11]と、常法により得られるジケトン化合物[8]を環化反応させることにより化合物[12]を得ることができる。

第2工程

常法により化合物[12]と化合物[13]をアミド縮合させることにより化合物[14]を得ることができる。 ※



(式中、RNPROは、ベンゾイル基、tert-ブチル基、tert-ブチルカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のアミン保護基であり、その他各記号は前記の通りである。)

第1工程

常法により得られるイソチオシアン酸化合物[16]を溶媒中、常法若しくは下記製法3-2と同様にして得られるアミン化合物[17]と反応させることにより化合物[18]を得ることができる。好ましい溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；

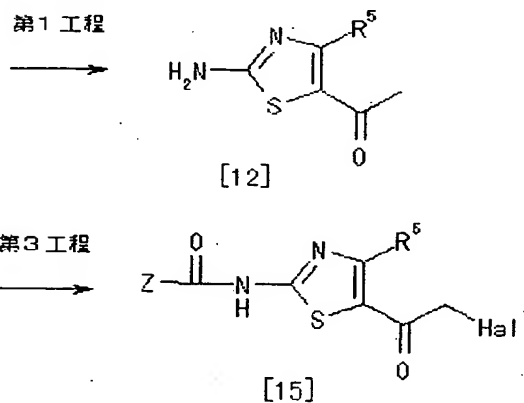
32

*ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0060】製法2-2

本製法は、Z-YがZ-CO-NH-の時の α -ハロケトン化合物を得る方法である。

【化26】



※る。

第3工程

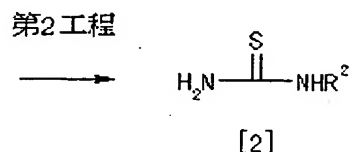
製法2-1の第2工程と同様にして化合物[14]より α -ハロケトン化合物[15]を得ることができる。

【0061】製法3

製法3-1

本製法は、チアゾール化合物[1]の中間体としてチオウレア化合物を得る方法である。

【化27】



メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。本製法は、冷却下で行うことが好ましい。

第2工程

常法により化合物[18]の保護基を脱離させることによりチオウレア化合物[2]を得ることができる。アミ

(18)

- 33

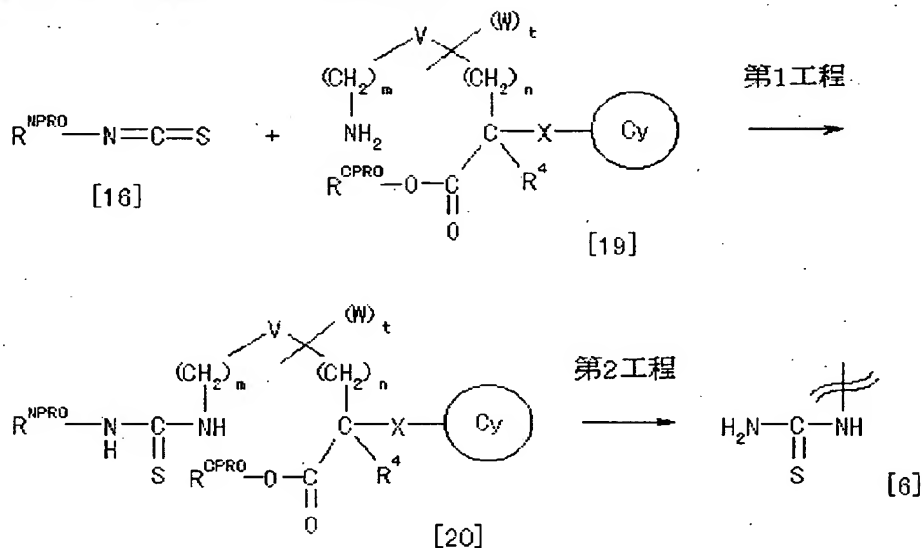
ン保護基としては、ベンゾイル基、tert-ブチル基、tert-ブチルカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。例えば、R^{NPRO}がベンゾイル基の時、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中で、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基*

34

*で処理する等の方法を用い脱保護すればよい。

【0062】製法3-2

【化28】本製法は、チアゾール化合物【I'】の中間体として、チオウレア化合物を得る方法である。



(式中、各記号は前記の通り。)

第1工程

常法で得られるイソチオシアン酸化合物【16】と常法若しくは下記製法3-3と同様にして得られる化合物【19】を、メタノール、エタノール等の溶媒中、加熱下、反応させることにより化合物【20】を得ることができる。好ましい溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれら

の混合溶媒等が挙げられる。本製法は、冷却下で行うことが好ましい。

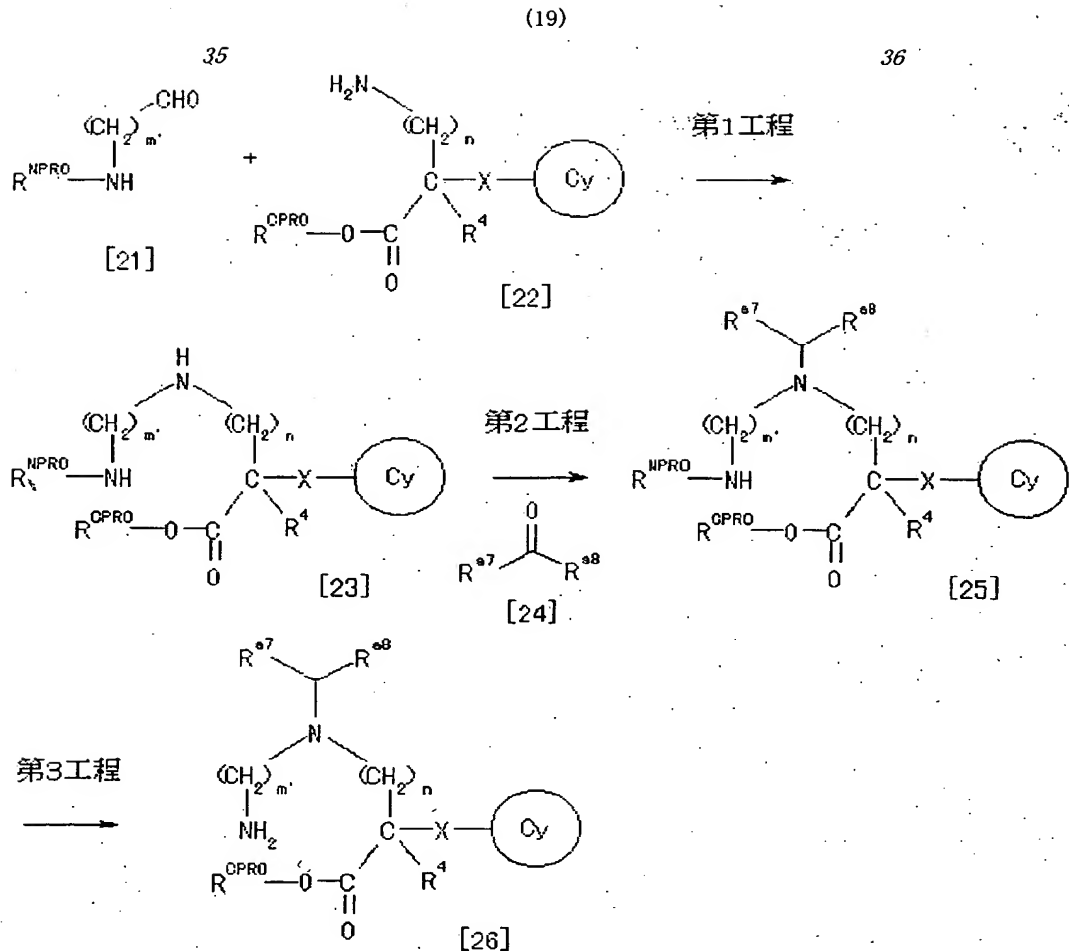
第2工程

常法により化合物【20】のアミン保護基を脱離させることによりチオウレア化合物【6】を得ることができる。化合物【19】が光学活性体の時、ラセミ化を抑えるために冷却下で脱保護することが好ましい。

【0063】製法3-3

本製法は、一般式【I'】においてVが-NR^{a5'}であり、R^{a5'}がC₁-6アルキル基、C₆-14アリールC₁-6アルキル基である時のチアゾール化合物【6】或いは【19】の中間体を得る方法である。

【化29】



(式中、 m' は1又は2であり、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子；メチル等の C_{1-6} アルキル基；フェニル基等の C_{6-14} アリール基；ベンジル基等の C_{1-14} アリール C_{1-6} アルキル基であり、その他各記号は前記の通りである。ここで、 $R^{a5'}$ は上記 $-\text{CHR}^{a7}\text{R}^{a8}$ に相当する。)

第1工程

常法で得られる化合物 [21] を、溶媒中、還元剤の存在下、常法で得られる化合物 [22] と反応させることにより化合物 [23] を得ることができる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素塩が挙げられる。酢酸、塩酸等の酸を加えてもよい。好ましい溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。また、パラジウム炭素、水酸化パラジウム等触媒の存在下、水素添加を行ってもよい。

第2工程

化合物 [23] を、溶媒中、還元剤の存在下、常法で得られる化合物 [24] と反応させることにより化合物 [25] を得ることができる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素塩が挙げられる。酢酸、塩酸等の酸を加えてもよい。好ましい溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等；ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。また、パラジウム炭素、水酸化パラジウム等触媒の存在下、水素添加を行ってもよい。第1工程と第2工程の反応は、順序を入れ換えて行うこともできる。

第3工程

常法によって化合物 [25] のアミン保護基を脱離させることにより化合物 [26] を得ることができる。アミン保護基としては、ベンゾイル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。例えば、 R^{NPRO} が *tert*-ブトキシカルボニル基の時、室温下、酢酸エチル又はメタノール溶液中、塩

(20)

37

酸の酢酸エチル溶液で処理をする；室温下、テトラヒドロフラン中、塩酸で処理をする；或るいは室温下、メタノール中、塩酸-ジオキサンで処理をする等の方法を用い脱保護すればよい。

【0064】次に、本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物及びその製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

【0065】実施例1

N-[4-{2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)-4-メチルチアゾール-5-イル}チアゾール-2-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミドの合成

【0066】工程1-1

チオウレア(151.18g, 1.986mol)のエタノール(1000mL)溶液に3-クロロアセチルアセトン(237.8mL, 2.085mol)を加え、90℃で1時間撹拌した。室温まで冷却後、ヘキサン/酢酸エチル(1/1)溶液(500mL)を加え、氷冷下析出した固体をろ取することにより、5-アセチル-2-アミノ-4-メチルチアゾール 塩酸塩を白色結晶(357.9g, 94%)として得た。

NMR値(DMSO-d₆-300MHz) : 2.43(s, 3H), 2.51(s, 3H), 9.32(br, 1H)。

【0067】工程1-2

実施例1の工程1-1で得られた5-アセチル-2-アミノ-4-メチルチアゾール塩酸塩(100g, 519mmol)とピリジン(96.5mL, 1194mmol)およびクロロホルム(1000mL)を混合し、氷冷下、シクロプロパンカルボニルクロリド(51.8mL, 571mmol)を滴下した。そのまま30分間撹拌した後、室温で2時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、水(500mL)を加えることにより析出した固体をろ取し、水(500mL)で洗浄することによりN-[5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(112.9g, 97%)を白色結晶として得た。

NMR値(DMSO-d₆-400MHz) : 0.91-0.96(m, 4H), 1.9-2.0(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.56(s, 3H)。

【0068】工程1-3

実施例1の工程1-2で得られたN-[5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(108.0g, 482mmol)のメタノール(500mL)溶液にテトラブチルアンモニウムトリブロミド(255.4g, 530mmol)を加え、85℃で2時間撹拌した。氷冷下、水(540mL)を加え、析出した固体をろ取することにより、N-[5-(2-ブロモアセチル)-4-メチルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドを白色結晶(86.3g, 59%)として得た。

NMR値(DMSO-d₆-400MHz) : 0.91-1.01(m, 4H), 1.94-2.01(m, 1H), 2.6(s, 3H), 4.62(s, 2H), 12.85(s, 1H)。

【0069】工程1-4

N,N-ジメチルエチレンジアミン(11.4g, 129.3mmol)とジ

38

オキサン(110mL)を混合し、氷冷下イソチオシアン酸ベンゾイル(17.4mL, 129.3mmol)を加えて、そのまま15分間撹拌した。この反応混合物に、氷冷下メタノール(55mL)および炭酸カリウム(17.9g, 129.3mmol)を加えた後、室温で2時間撹拌した。この反応混合物に、氷冷下、実施例1の工程1-3で得られたN-[5-(2-ブロモアセチル)-4-メチルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(39.2g, 129.3mmol)を加え、室温でさらに1時間撹拌した後、氷冷下において水を加え、酢酸エチルで4回抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより得られた残渣に酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ過することによりN-[5-{2-[2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ]チアゾール-4-イル}-4-メチルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドを淡橙色結晶(21.2g, 47%)として得た。

NMR値(DMSO-d₆-300MHz) : 0.88-0.93(m, 4H), 1.87-1.96(m, 1H), 2.18(s, 6H), 2.42-2.47(m, 2H), 2.44(s, 3H), 3.31-3.36(m, 2H), 6.59(s, 1H), 7.60(t, 1H, J=6.0Hz), 12.26(s, 1H)。

【0070】工程1-5

2-フルオロフェニル酢酸(110mg, 0.712mmol)とトリエチルアミン(0.107mL, 0.769mmol)およびTHF(0.5mL)を混合し、氷冷下塩化ピバロイル(0.0879mL, 0.712mmol)を加え、室温で15分間撹拌した。この反応混合物に実施例1の工程1-4で得られたN-[5-{2-[2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ]チアゾール-4-イル}-4-メチルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(100mg, 0.285mmol)のピリジン溶液(2mL)を加えて70℃で90分間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより得られた残渣をトルエンで2回共沸し、4規定塩酸の酢酸エチル溶液を加えて析出した固体をろ過することにより表題化合物N-[4-{2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)-4-メチルチアゾール-5-イル}チアゾール-2-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミドを白色固体(81.3mg, 54%)として得た。本化合物の化学構造式及び物性値を表1に示す。

【0071】実施例2

N-[4-メチル-5-{2-(4-メチル-2-オキシ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル}チアゾール-2-イル]-シクロプロパンカルボキサミドの合成

【0072】工程2-1

(R)-(-)-α-アミノフェニル酢酸 メチルエステル 塩酸塩(1.15g, 5.71mmol)とtert-ブチル N-(2-オキシエチル)カーバメート(1.0g, 6.28mmol)と酢酸(0.425mL, 7.4

(21)

39

2mmol)およびメタノール(15mL)を混合し、氷冷下ナトリウムシアノボロヒドリド(431mg, 6.85mmol)を加え、そのまま2時間攪拌した。氷冷下反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製することにより(R)- α -[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ]フェニル酢酸メチルエステルを無色油状物質(639mg, 36%)として得た。

NMR値(DMSO-d₆-300MHz): 1.36(s, 9H), 2.38-2.51(m, 2H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.59(s, 3H), 4.39(br, 1H), 6.75(br, 1H), 7.25-7.40(m, 5H)。

【0073】工程2-2

実施例2の工程2-1で得られた(R)- α -[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ]フェニル酢酸メチルエステル(3.52g, 11.42mmol)と37%ホルマリン水溶液(3.4mL, 45.68mmol)と酢酸(0.719mL, 12.56mmol)およびTHF(30mL)を混合し、氷冷下ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.90g, 13.71mmol)を加え、そのまま1時間攪拌した。氷冷下反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより(R)- α -[N-メチル-N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステルを無色油状物質(1.82g, 50%)として得た。

NMR値(DMSO-d₆-400MHz): 1.36(s, 9H), 2.19(s, 3H), 2.33-2.50(m, 2H), 2.95-3.10(m, 2H), 3.63(s, 3H), 4.37(s, 1H), 6.57(br, 1H), 7.3-7.37(m, 5H)。

【0074】工程2-3

実施例2の工程2-2で得られた(R)- α -[N-メチル-N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステル(1.82g, 5.66mmol)と酢酸エチル(10mL)を混合し、4規定塩酸の酢酸エチル溶液(8.5mL, 33.9mmol)を加え、2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、トルエンで2回共沸することにより(R)- α -[N-メチル-N-(2-アミノエチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステル二塩酸塩の粗生成物を黄色アモルファスとして得た。これをそのまま次工程に用いた。

【0075】工程2-4

実施例2の工程2-3(R)- α -[N-メチル-N-(2-アミノエチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステル二塩酸塩の粗生成物(5.66mmol)とTHF(22mL)を混合し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン(2.1mL, 12.4mmol)およびピソチオシアン酸ベンゾイル(0.744mL, 5.66mmol)を加え

40

て、そのまま15分間攪拌した。氷冷下反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより(R)- α -[N-メチル-N-(2-(3-ベンゾイルチオウレイド)エチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステルの粗生成物を得た。これをそのまま次工程に用いた。

【0076】工程2-5

実施例2の工程2-4で得られた(R)- α -[N-メチル-N-(2-(3-ベンゾイルチオウレイド)エチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステルの粗生成物(5.66mmol)とメタノール(15mL)を混合し、氷冷下炭酸カリウム(860mg, 6.22mmol)を加えて、そのまま1時間攪拌した。氷冷下反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより(R)- α -[N-メチル-N-(2-チオウレイドエチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステルの粗生成物を得た。これをそのまま次工程に用いた。

【0077】工程2-6

実施例2の工程2-5で得られた(R)- α -[N-メチル-N-(2-チオウレイドエチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステルの粗生成物(2.83mmol)とエタノール(6mL)を混合し、実施例1の工程1-3で得られたN-[5-(2-ブロモアセチル)-4-メチルチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(857mg, 2.83mmol)を加えて、5時間還流した。氷冷下反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合溶媒で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にメタノールを加えて析出した結晶をろ過することにより表題化合物N-[4-メチル-5-(2-(4-メチル-2-オキシ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]-シクロプロパンカルボキサミドを白色結晶(370mg, 29%)として得た。本化合物の化学構造式及び物性値を表1に示す。

【0078】実施例3

N-[4-メチル-5-(2-(4-メチル-2-オキシ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]-シクロプロパンカルボキサミド 塩酸塩の合成

【0079】実施例2で得られたN-[4-メチル-5-(2-(4-メチル-2-オキシ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]-シクロプロパンカルボキサミド(350mg, 0.772mmol)に酢酸エチル(3.3mL)及び4規定塩酸の酢酸エチル溶液(0.39mL, 1.54mmol)を加えて10分間攪拌した。析出した固体をろ過することにより表題化合物N-[4-メチル-5-(2-(4-メチル-2-オキシ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]-シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩を白色固体(390mg, 100%)として得た。本化合物の化学構

(22)

41

造式及び物性値を表1に示す。

比旋光度： $[\alpha]_D^{25} = -116^\circ$ ($c = 0.536$, 溶媒：DMF)

【0080】実施例4

N-[4-メチル-5-{2-(4-メチル-2-オキソ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル}チアゾール-2-イル]-アセトアミドの合成

【0081】工程4-1

実施例1の工程1-1で得られた5-アセチル-2-アミノ-4-メチルチアゾール塩酸塩(100g, 519mmol)とピリジン(96.5mL, 1194mmol)およびクロロホルム(1000mL)を混合し、氷冷下アセチルクロリド(40.6mL, 571mmol)を滴下した。そのまま1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水(500mL)を加えることにより析出した固体をろ取し、水(500mL)で洗浄することによりN-[5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル]-アセトアミド(85.0g, 77%)を白色結晶として得た。

NMR値(DMSO-d₆-300)：2.17(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.56(s, 3H), 12.43(s, 1H)。

【0082】工程4-2

実施例4の工程4-1で得られたN-[5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル]-アセトアミド(72.8g, 367mmol)のメタノール(366mL)溶液にテトラブチルアンモニウムトリブロミド(194.8g, 404mmol)を加え、84℃で2時間攪拌した。氷冷下、反応混合物を水(750mL)に加え、析出した固体をろ取することにより、N-[5-(2-ブロモアセチル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-アセトアミドを白色結晶(63.3g, 62%)として得た。

NMR値(DMSO-d₆-300)：2.18(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.65(s, 2H), 12.57(s, 1H)。

【0083】工程4-3

実施例2の工程2-5で得られた(R)- α -[N-メチル-N-(2-チオウレイドエチル)アミノ]フェニル酢酸メチルエステルの粗生成物(2.83mmol)とエタノール(6mL)を混合

42

し、実施例4の工程4-2で得られたN-[5-(2-ブロモアセチル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-アセトアミド(85.7mg, 2.83mmol)を加えて、5時間還流した。氷冷下反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合溶媒で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にメタノールを加えて析出した結晶をろ過することにより粗結晶(517mg, 43%)を得た。これに酢酸エチル(4mL)を加えて5分間還流させ、室温まで冷却後結晶をろ過することにより表題化合物N-[4-メチル-5-{2-(4-メチル-2-オキソ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル}チアゾール-2-イル]-アセトアミドを白色結晶(355mg, 30%)として得た。本化合物の化学構造式及び物性値を表1に示す。

【0084】実施例5

N-[4-メチル-5-{2-(4-メチル-2-オキソ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル}チアゾール-2-イル]-アセトアミド 塩酸塩の合成

【0085】実施例4で得られた(340mg, 0.795mmol)に酢酸エチル(50mL)および4規定塩酸の酢酸エチル溶液(0.4mL, 1.6mmol)を加えて10分間攪拌した。析出した固体をろ過することにより表題化合物N-[4-メチル-5-{2-(4-メチル-2-オキソ-3-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル}チアゾール-2-イル]-アセトアミド 塩酸塩を白色固体(374mg, 100%)として得た。本化合物の化学構造式及び物性値を表2に示す。

比旋光度： $[\alpha]_D^{25} = -116^\circ$ ($c = 0.541$, 溶媒：DMF)

【0086】実施例6から実施例306

実施例1から5と同様にして、実施例6から306の化合物を得た。本化合物の化学構造式及び物性値を表2から表77に示す。

【0087】

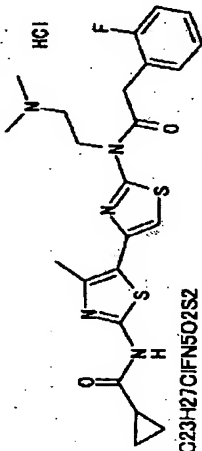
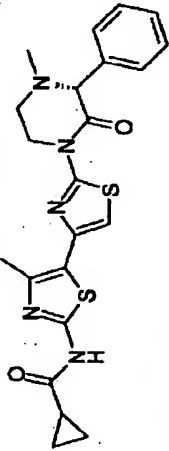
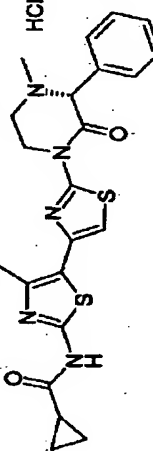
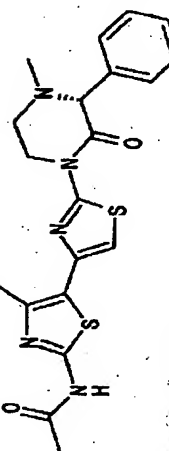
【表1】

(23)

43

44

表 1

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|---|------------------|
| 1 |  C ₂₃ H ₂₇ ClF ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.71-0.98(m, 4H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.97(s, 3H), 3.57(br, 2H), 4.28(s, 2H), 4.71(br, 2H), 7.2-7.27(m, 2H), 7.34(s, 2H), 7.38-7.45(m, 2H), 10.48(br, 1H), 12.41(s, 2H) | ESI+ 488(100) |
| 2 |  C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂ | 142-158 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.94(m, 4H), 1.92-1.99(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.84(dt, 1H, J=3.40, 11.8Hz), 3.24-3.30(m, 1H), 4.1(s, 1H), 4.11(dt, 1H, J=4.4, 12.1Hz), 4.43(d, 1H, J=5.7Hz), 7.28(s, 1H), 7.32-7.41(m, 5H), 12.34(s, 1H) | ESI+ 454(100) |
| 3 |  C ₂₂ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.86-0.94(m, 4H), 1.91-1.99(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.58(s, 3H), 3.8(br, 2H), 4.59(br, 2H), 7.41(s, 1H), 7.47- 7.8(m, 5H), 12.42(s, 1H) | ESI+ 454(100) |
| 4 |  C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂ | 211-214 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.85(dt, 1H, J=3.40, 11.8Hz), 3.24-3.39(m, 1H), 4.1(s, 1H), 4.08- 4.16(m, 1H), 4.44(dt, 1H, J=11.8, 2.94Hz), 7.31(s, 1H), 7.32-7.41(m, 5H), 12.05(s, 1H) | ESI+ 428(100) |

【0088】

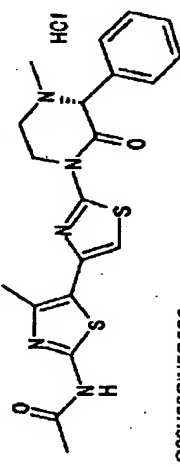
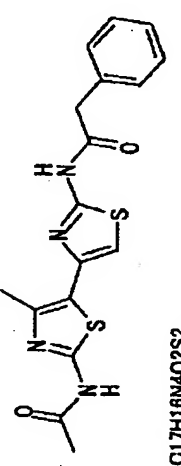
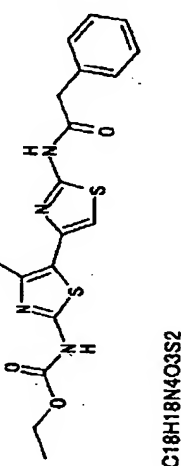
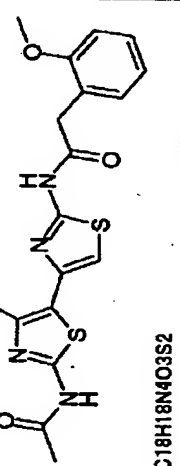
【表2】

(24)

45

46

表 2

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 5 |  C ₂₀ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 2.16(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.67(s, 3H), 3.71-3.99(m, 2H), 4.65(br, 2H), 5.52(br, 1H), 7.43(s, 1H), 7.45-7.70(m, 5H), 12.12(s, 1H) | ESI+ 428(10) |
| 6 |  C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >200 | DMSO-d ₆ -300 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7.20(s, 1H), 7.24- 7.35(m, 5H), 12.08(brs, 1H), 12.52(brs, 1H) | ESI+ 373(100) |
| 7 |  C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 結晶 198 - 200 | DMSO-d ₆ -300 1.25(t, 3H, J=6.9Hz), 2.43(s, 3H), 3.78(s, 2H), 4.20(q, 2H, J=6.9Hz), 7.18(s, 1H), 7.24-7.35(m, 5H), 11.63(brs, 1H), 12.51(brs, 1H) | ESI+ 403(100) |
| 8 |  C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >230 | DMSO-d ₆ -300 2.13(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.77(s, 2H), 6.91(t, 1H, J=7.32Hz), 6.98(d, 1H, J=8.07Hz), 7.18(s, 1H), 7.22(d, 1H, J=7.32Hz), 7.28(t, 1H, J=8.07Hz), 12.09(s, 1H), 12.82(s, 1H) | ESI+ 403(100) |

【0089】

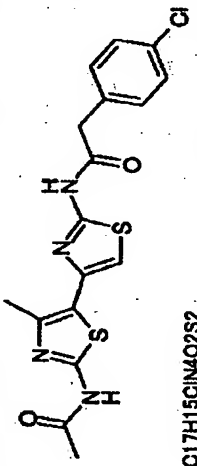
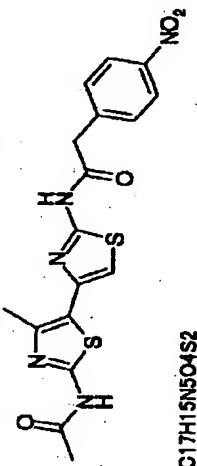
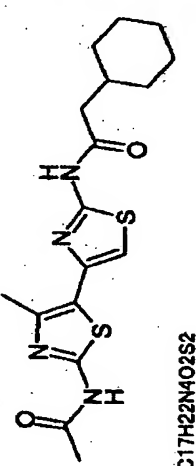
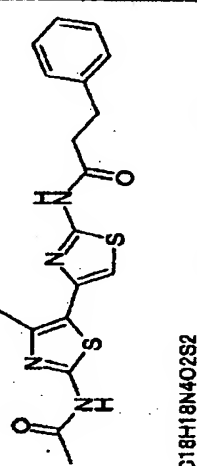
【表3】

(25)

47

48

表 3

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 収率 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|-----------------------------|--|------------------|
| 9 |  C17H15ClN4O2S2 | >80 結晶 >230 | DMSO-d6-300 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.80(s, 2H), 7.20(s, 1H), 7.39(dd, 4H, J=8.4, 14.8Hz), 12.08(s, 1H) | ESI+ 407(100) |
| 10 |  C17H15N5O4S2 | >80 結晶 >230 | DMSO-d6-300 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.88(s, 2H), 7.22(s, 1H), 7.62(d, 2H, J=8.79Hz), 8.22(d, 2H, J=8.79Hz), 12.06(s, 1H), 12.62(s, 1H) | ESI+ 418(100) |
| 11 |  C17H22N4O2S2 | >80 結晶 224-224.9 dec. | DMSO-d6-300 0.81-1.31(m, 5H), 1.61-1.85(m, 6H), 2.13(s, 3H), 2.33(d, 2H, J=7.4Hz), 2.46(s, 3H), 7.17(s, 1H), 12.07(s, 1H), 12.23(s, 1H) | ESI+ 379(100) |
| 12 |  C18H18N4O2S2 | >80 結晶 212.7 - 213.9 | DMSO-d6-300 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.77(t, 2H, J=7.4Hz), 2.94(t, 2H, J=7.4Hz), 7.2(s, 1H), 7.2-7.33(m, 5H), 12.06(s, 1H), 12.28(s, 1H) | ESI+ 387(100) |

[0090]

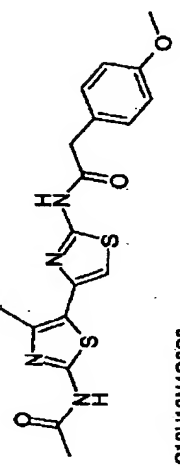
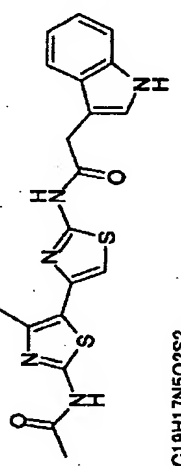
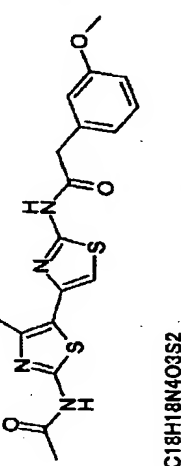
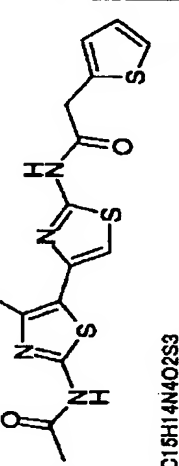
[表 4]

(26)

49

50

表 4

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 13 |  C18H18N4O3S2 | >90 結晶 >230 | DMSO-d6-300 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.73(s, 3H), 6.89(d, 2H, J=8.79Hz), 7.19(s, 1H), 7.25(d, 2H, J=8.79Hz), 12.05(s, 1H), 12.48(s, 1H) | ESI+ 403(100) |
| 14 |  C19H17N5O2S2 | >90 結晶 >230 | DMSO-d6-300 1.99(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.88(s, 2H), 7.01(t, 1H, J=6.8Hz), 7.09(t, 1H, J=6.8Hz), 7.3(d, 1H, J=2.2Hz), 7.37(d, 1H, J=8.1Hz), 7.6(d, 1H, J=8.1Hz), 10.97(s, 1H), 12.07(s, 1H), 12.48(s, 1H) | ESI+ 412(100) |
| 15 |  C18H18N4O3S2 | >90 結晶 >230 | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.75(s, 2H), 6.85(d, 1H, J=7.9Hz), 6.92(d, 1H, J=7.9Hz), 6.93(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.26(t, 1H, J=7.9Hz), 12.08(s, 1H), 12.52(s, 1H) | ESI+ 403(100) |
| 16 |  C15H14N4O2S3 | >90 結晶 >230 | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.47(s, 3H), 4.03(s, 2H), 6.99-7.04(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.43(dd, 1H, J=1.5, 4.8Hz), 12.08(s, 1H), 12.57(s, 1H) | ESI+ 379(100) |

【0091】

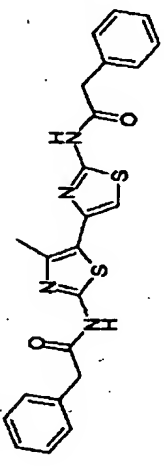
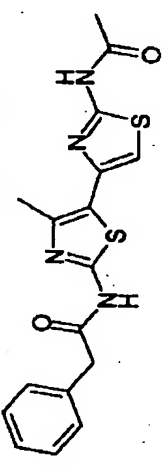
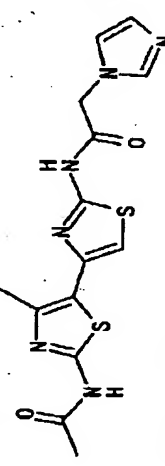
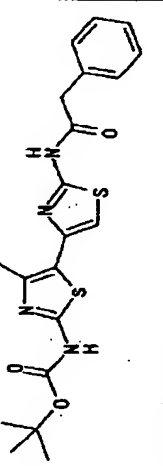
【表5】

(27)

51

52

表 5

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 17 |  C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂ | >90 結晶 210.2 - 210.7 | DMSO-d ₆ -300 2.47(s, 3H), 3.76(s, 2H), 3.78(s, 2H), 7.19(s, 1H), 7.19-7.39(m, 10H), 12.32(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 449(100) |
| 18 |  C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂ | >90 結晶 133.5 - 136.5 | DMSO-d ₆ -300 2.15(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.76(s, 2H), 7.18(s, 1H), 7.19-7.39(m, 5H), 12.24(s, 1H), 12.32(s, 1H) | ESI+ 373(100) |
| 19 |  C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >250 | DMSO-d ₆ -400 2.14(s, 3H), 2.47(s, 3H), 5.04(s, 2H), 8.90(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.64(s, 1H), 12.06(bvs, 1H), 12.70(bvs, 1H) | ESI+ 363(100) |
| 20 |  C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | CDCl ₃ -300 1.54(s, 9H), 2.48(s, 3H), 3.84(s, 2H), 6.84(s, 1H), 7.29-7.46(m, 5H), 8.84(bvs, 1H) | ESI- 429(100) |

【0092】

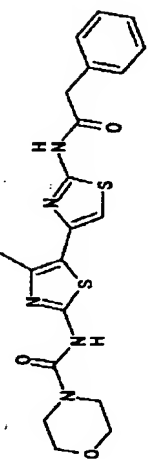
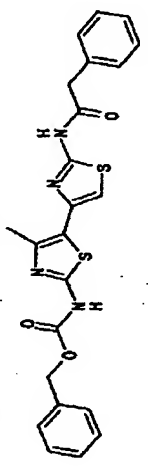
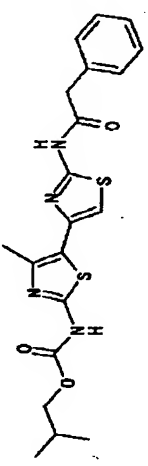
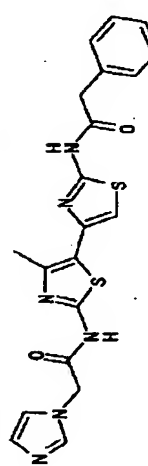
【表6】

(28)

53

54

表 6

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 21 |  C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂ | >80 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.48(s, 3H), 3.49(brs, 4H), 3.57(brd, 4H, J=4.4Hz), 3.77(s, 2H), 7.11(s, 1H), 7.26-7.34(m, 5H), 10.85(brs, 1H), 12.48(brs, 1H) | ESI+ 444(100) |
| 22 |  C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ | >80 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.42(s, 3H), 3.78(s, 2H), 5.22(s, 2H), 7.18(s, 1H), 7.26- 7.42(m, 10H), 11.78(brs, 1H), 12.50(brs, 1H) | ESI+ 485(100) |
| 23 |  C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂ | >80 結晶 212 - 214 | DMSO-d ₆ -400 0.92(d, 6H, J=6.7Hz), 1.93(m, 1H), 2.43(s, 3H), 3.78(s, 2H), 3.94(d, 2H, J=6.7Hz), 7.17(s, 1H), 7.25-7.34(m, 5H), 11.63(brs, 1H), 12.49(brs, 1H) | ESI+ 431(100) |
| 24 |  C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₂ S ₂ | >80 結晶 >250 | DMSO-d ₆ -300 2.48(s, 3H), 3.78(s, 2H), 5.99(s, 2H), 6.89(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.24-7.33(m, 5H), 7.63(s, 1H), 12.48(brs, 1H) | ESI+ 439(100) |

【0093】

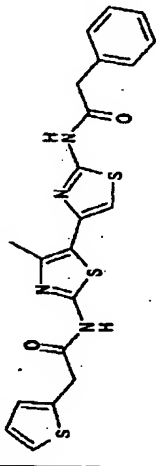
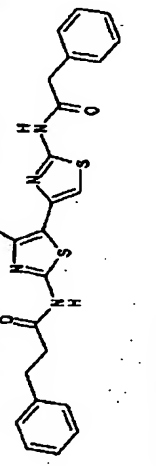
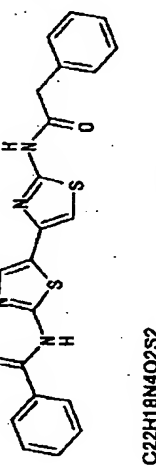
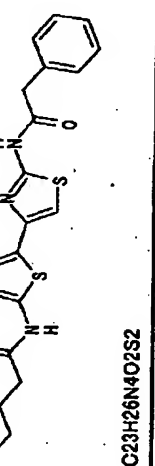
【表7】

(29)

55

56

表 7

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 25 |  C21H18N4O2S3 | >90 結晶 201 - 203 | DMSO-d6-300 2.46(s, 3H), 3.77(s, 2H), 3.98(s, 2H), 6.97(m, 1H), 6.98(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.25-7.41(m, 5H), 7.41(d, 1H, J=1.4Hz), 12.34(brs, 1H), 12.51(brs, 1H) | ESI+ 455(100) |
| 26 |  C24H22N4O2S2 | >90 アモルファス | CDCl3-300 2.45(s, 3H), 2.71(t, 2H, J=7.7Hz), 3.05(t, 2H, J=7.7Hz), 3.84(s, 2H), 6.87(s, 1H), 7.17-7.45(m, 10H), 8.82(brs, 1H) | ESI+ 483(100) |
| 27 |  C22H18N4O2S2 | >90 結晶 229 - 231 | DMSO-d6-300 0.90-0.98(m, 2H), 1.13-1.23(m, 2H), 1.61-1.66(m, 6H), 1.77(m, 1H), 2.29(brd, 2H, J=7.4Hz), 2.45(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7.18(s, 1H), 7.25-7.34(m, 5H), 12.00(brs, 1H), 12.50(brs, 1H) | ESI+ 455(100) |
| 28 |  C23H26N4O2S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6, 300MH 0.90-0.98(m, 2H), 1.13-1.23(m, 2H), 1.61-1.66(m, 6H), 1.77(m, 1H), 2.29(brd, 2H, J=7.4Hz), 2.45(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7.18(s, 1H), 7.25-7.34(m, 5H), 12.00(brs, 1H), 12.50(brs, 1H) | ESI+ 455(100) |

【0094】

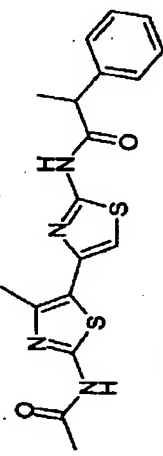
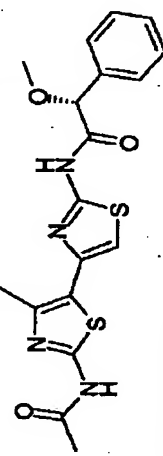
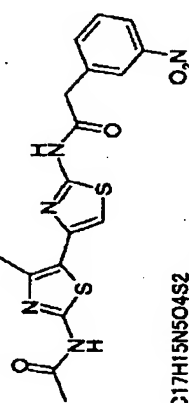
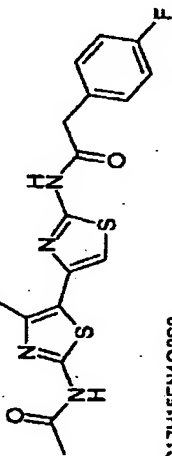
【表 8】

(30)

57

58

表 8

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 29 |  C18H18N4O2S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-400 1.45(d, 3H, J=7.1Hz), 2.12(s, 3H), 2.44(s, 3H), 4.01(q, 1H, J=7.1Hz), 7.19(s, 1H), 7.24-7.39(m, 5H), 12.03(s, 1H), 12.43(s, 1H) | ESI+ 387(100) |
| 30 |  C18H18N4O3S2 | >90 結晶 217.1 - 218.6 | DMSO-d6-300 2.13(s, 3H), 2.45(s, 3H), 3.34(s, 3H), 5.05(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.34-7.52(m, 5H), 12.06(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 403(100) |
| 31 |  C17H15N5O4S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.99(s, 2H), 7.22(s, 1H), 7.65(t, 1H, J=7.87Hz), 7.8(d, 1H, J=7.87Hz), 8.15(d, 1H, J=8.87Hz), 8.26(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.61(s, 1H) | ESI+ 418(100) |
| 32 |  C17H15FN4O2S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.79(s, 2H), 7.16(d, 1H, J=8.8Hz), 7.18(d, 1H, J=8.8Hz), 7.21(s, 1H, J=8.8Hz), 7.37(d, 1H, J=8.8Hz), 7.38(d, 1H, J=8.8Hz), 12.06(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 391(100) |

【0095】

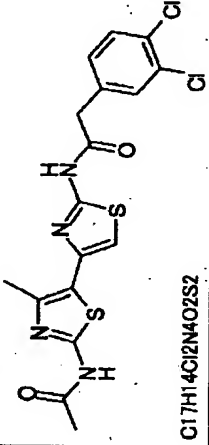
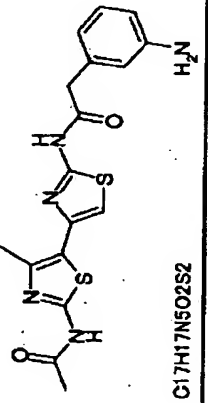
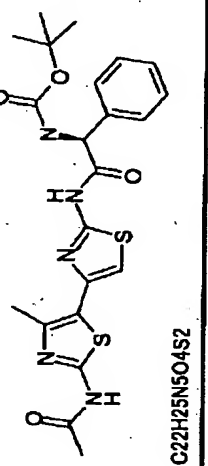
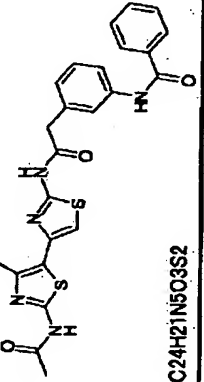
【表 9】

(31)

59

60

表 9

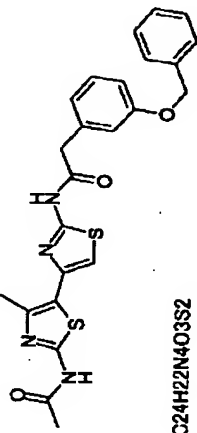
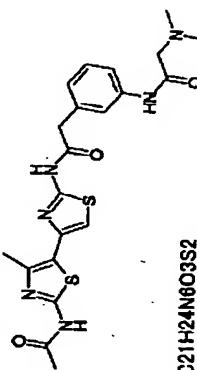
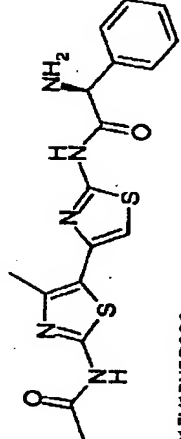
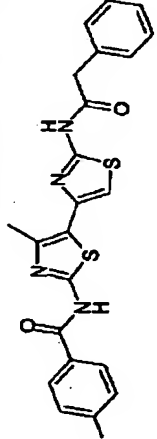
| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 33 |  C17H14Cl2N4O2S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.84(s, 2H), 7.35(d, 1H, J=8.3Hz), 7.35(d, 1H, J=8.3Hz), 7.62(d, 1H, J=8.3Hz), 7.63(s, 1H), 12.08(s, 1H), 12.56(s, 1H) | ESI+ 441(100) |
| 34 |  C17H17N5O2S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.59(s, 2H), 5.05(s, 2H), 6.45(d, 1H, J=7.3Hz), 6.47(d, 1H, J=7.3Hz), 6.53(s, 1H), 6.96(t, 1H, J=7.3Hz), 7.20(s, 1H), 12.08(s, 1H), 12.46(s, 1H) | ESI+ 388(100) |
| 35 |  C22H25N5O4S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 1.39(s, 9H), 2.12(s, 3H), 2.45(s, 3H), 5.48(br, 1H), 7.21(s, 1H), 7.31(s, 3H), 7.49(d, 2H, J=6.7Hz), 7.69(br, 1H), 12.04(s, 1H), 12.57(s, 1H) | ESI+ 488(82) |
| 36 |  C24H21N5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.1(d, 1H, J=7.3Hz), 7.22(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.62(m, 3H), 7.7(d, 1H, J=8.2Hz), 7.8(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=8.6Hz), 10.28(s, 2H), 12.08(s, 2H), 12.58(s, 2H) | ESI+ 492(100) |

【0096】

【表10】

(32)

表 10

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 37 |  C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.75(s, 2H), 5.09(s, 2H), 6.92(d, 2H, J=7.7Hz), 7.02(br, 1H), 7.2(s, 1H), 7.25(t, 1H, J=7.9Hz), 7.32(d, 1H, J=7.1Hz), 7.38(d, 2H, J=14.8Hz), 7.45(d, 2H, J=7.1Hz), 12.04(s, 1H), 12.48(s, 1H) | ESI+ 478(100) |
| 38 |  C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.14(s, 3H), 2.28(s, 6H), 2.47(s, 3H), 3.08(s, 2H), 3.75(s, 2H), 7.04(d, 1H, J=7.9Hz), 7.21(s, 1H), 7.27(t, 1H, J=7.9Hz), 7.58(d, 1H, J=7.9Hz), 7.66(s, 1H), 9.72(s, 1H), 12.08(s, 1H), 12.55(s, 1H) | ESI+ 473(100) |
| 39 |  C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 2.12(s, 3H), 2.44(s, 3H), 4.62(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.21- 7.37(m, 3H), 7.46(d, 2H, J=7.32Hz) | ESI+ 388(100) |
| 40 |  C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 197.1 - 199 | DMSO-d ₆ -400 2.52(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.25-7.4(m, 8H), 8.16-8.2(m, 2H), 12.53(s, 1H), 12.63(s, 1H) | ESI+ 453(100) |

【0097】

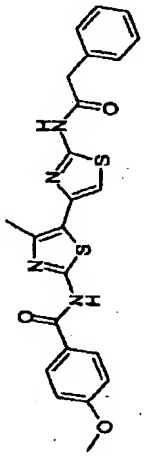
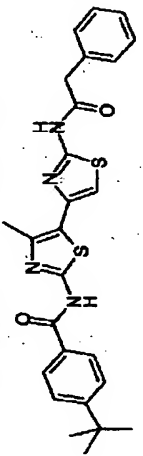
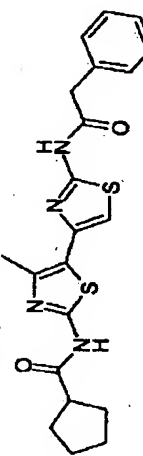
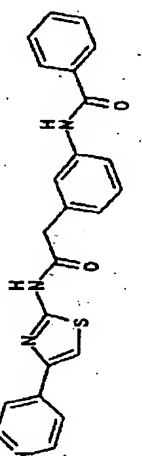
【表11】

(33)

63

64

表 11

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / (%) | 融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|------------------|---------------|--|------------------|
| 41 |  C23H20N4O3S2 | >90 結晶 | 230.2 - 232.2 | DMSO-d6-400 2.52(s, 3H), 3.8(s, 2H), 3.85(s, 3H), 7.07(d, 2H, J=8.72Hz), 7.23-7.35(m, 6H), 8.1(d, 2H, J=8.84Hz) | ESI+ 465(100) |
| 42 |  C28H28N4O2S2 | >90 結晶 | 192.4 - 195.3 | DMSO-d6-400 1.32(s, 9H), 2.52(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.18-7.35(m, 6H), 7.56(d, 2H, J=8.48Hz), 8.05(d, 2H, J=8.44Hz), 12.53(br, 2H) | ESI+ 491(100) |
| 43 |  C21H22N4O2S2 | >90 結晶 | 115.8 - 118.9 | DMSO-d6-400 1.55-1.89(m, 8H), 2.48(s, 3H), 2.88-2.92(m, 1H), 3.78(s, 2H), 7.16-7.34(m, 6H), 12.01(s, 1H), 12.5(s, 1H) | ESI+ 427(100) |
| 44 |  C23H18N4O2S | >90 結晶 | 248 - 250 | DMSO-d6-300 3.82(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.7Hz), 7.32(d, 1H, J=7.7Hz), 7.50-7.55(m, 3H), 7.68(d, 1H, J=9.2Hz), 7.80-7.85(m, 3H), 7.94-7.98(m, 3H), 8.61-8.63(m, 2H), 10.26(brs, 1H), 12.63(brs, 1H) | ESI+ 415(100) |

【0098】

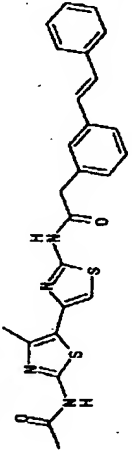
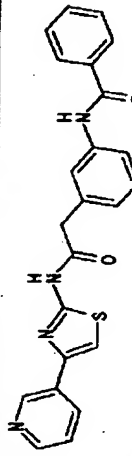
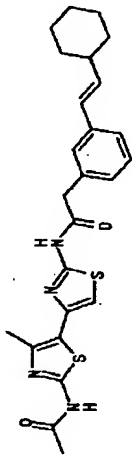
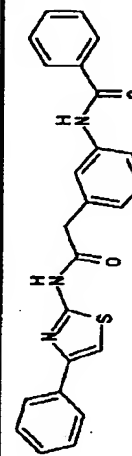
【表12】

(34)

65

66

表 12

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|---|------------------|
| 45 |  C25H22N4O2S2 | >90 結晶 >250 | DMSO-d6-400 1.15-1.31(m, 5H), 1.85-1.80(m, 5H), 2.13(s, 3H), 2.13(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.76(s, 2H), 6.23(dd, 1H, J=6.6, 16.0Hz), 6.35(d, 1H, J=18.0Hz), 7.17(m, 1H), 7.19(s, 1H), 7.24-7.27(m, 2H), 7.35(m, 1H), 12.03(brs, 1H), 12.48(brs, 1H) | ESI+ 481(100) |
| 46 |  C23H18N4O2S | >90 結晶 >250 | DMSO-d6-400 3.81(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.7Hz), 7.32(t, 1H, J=7.7Hz), 7.48(dd, 1H, J=5.1, 8.2Hz), 7.50-7.59(m, 3H), 7.68(d, 1H, J=9.2Hz), 7.79(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.94-7.96(m, 2H), 8.22(d, 1H, J=2.0, 6.1Hz), 8.52(dd, 1H, J=1.5, 4.7Hz), 9.11(d, 1H, J=2.0Hz), 10.25(brs, | ESI+ 415(100) |
| 47 |  C25H28N4O2S2 | >90 結晶 >250 | DMSO-d6, 400MH 1.15-1.31(m, 5H), 1.85-1.80(m, 5H), 2.13(s, 3H), 2.13(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.76(s, 2H), 6.23(dd, 1H, J=6.6, 16.0Hz), 6.35(d, 1H, J=18.0Hz), 7.17(m, 1H), 7.19(s, 1H), 7.24-7.27(m, 2H), 7.35(m, 1H), 12.03(brs, 1H), 12.48(brs, 1H) | ESI+ 481(100) |
| 48 |  C24H19N3O2S | >90 結晶 216.8 - 218.2 | DMSO-d6-300 3.77(s, 2H), 7.05-7.87(m, 9H), 7.77(s, 1H), 7.86- 7.93(m, 4H), 10.5(s, 1H), 12.5(s, 1H) | ESI+ 414(100) |

【0099】

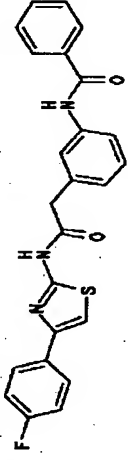
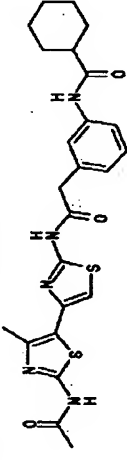
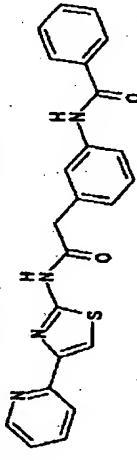
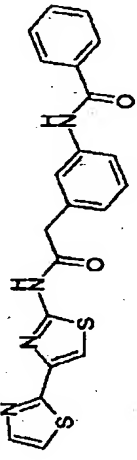
【表13】

(35)

67

68

表 13

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 49 |  C ₂₄ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S | >90 結晶 232.6 - 233.2 | DMSO-d ₆ -300 3.8(s, 3H), 7.09(d, 1H, J=7.71Hz), 7.24-7.34(m, 3H), 7.5-7.59(m, 4H), 7.71(d, 1H, J=7.71Hz), 7.8(s, 1H), 7.91-7.96(m, 4H), 10.25(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 432(100) |
| 50 |  C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ | >90 結晶 225.2 - 227.2 | DMSO-d ₆ -300 1.22-1.41(m, 5H), 1.85-1.8(m, 5H), 2.13(s, 3H), 2.28(br, 1H), 2.46(s, 3H), 3.73(s, 2H), 8.99(d, 1H, J=5.87Hz), 7.19(s, 1H), 7.23(t, 1H, J=5.91Hz), 7.49(d, 1H, J=6.27Hz), 7.61(s, 1H), 8.77(s, 1H), 12.04(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 498(100) |
| 51 |  C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S | >90 結晶 212 - 214 | DMSO-d ₆ -400 3.81(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.6Hz), 7.30-7.34(m, 2H), 7.50-7.59(m, 3H), 7.88(d, 1H, J=7.9Hz), 7.80(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.87-7.98(m, 3H), 8.59(d, 1H, J=4.5Hz), 10.25(brs, 1H), 12.55(brs, 1H) | ESI+ 415(100) |
| 52 |  C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂ | >90 結晶 223 - 225 | DMSO-d ₆ -400 3.81(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.6Hz), 7.32(t, 1H, J=7.6Hz), 7.50-7.59(m, 3H), 7.88(d, 1H, J=7.9Hz), 7.74-7.76(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(d, 1H, J=3.3Hz), 7.95(d, 2H, J=7.1Hz), 10.25(brs, 1H), 12.72(brs, 1H) | ESI+ 421(100) |

【0100】

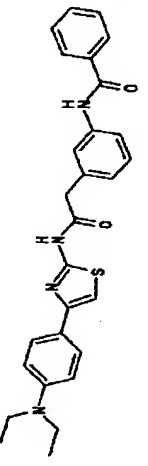
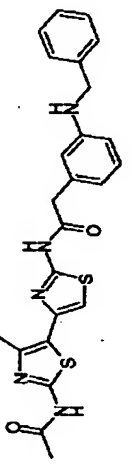
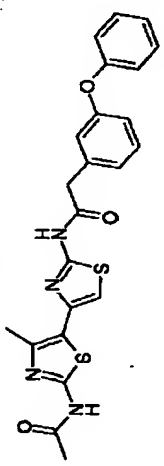
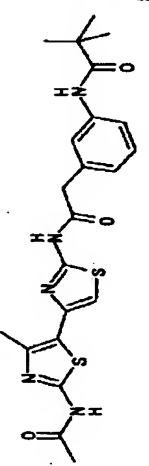
【表14】

(36)

69

70

表 14

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 53 |  C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | >90 結晶 214 - 218 | DMSO-d ₆ -400 1.10(t, 6H, J=7.0Hz), 3.38(q, 4H, J=7.0Hz), 3.78(s, 2H), 6.88(d, 2H, J=8.9Hz), 7.09(d, 1H, J=7.8Hz), 7.29(s, 1H), 7.31(t, 1H, J=7.6Hz), 7.50-7.60(m, 3H), 7.87(d, 2H, J=8.9Hz), 7.94(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.0Hz), 10.24(brs, 1H), 12.41(brs, 1H) | ESI+ 485(100) |
| 54 |  C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.6(s, 2H), 4.24(d, 2H, J=5.85Hz), 6.24(t, 1H, J=5.85Hz), 6.43(d, 1H, J=8.2Hz), 6.49(d, 1H, J=7.8Hz), 6.6(s, 1H), 6.97(t, 1H, J=7.9Hz), 7.17-7.31(m, 4H), 7.35(d, 2H, J=7.1Hz), 12.03(s, 1H), 12.42(s, 1H) | ESI+ 478(100) |
| 55 |  C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 結晶 184.4 - 185.8 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.77(s, 2H), 6.99(t, 4H, J=8.1Hz), 7.13(t, 1H, J=7.4Hz), 7.2(s, 1H), 7.34-7.4(m, 4H), 12.04(s, 1H), 12.5(s, 1H) | ESI+ 485(100) |
| 56 |  C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 230 | DMSO-d ₆ -400 1.22(s, 9H), 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.79(s, 2H), 7.02(d, 1H, J=7.52Hz), 7.19(s, 1H), 7.24(t, 1H, J=7.86Hz), 7.54(d, 1H, J=8.2Hz), 7.63(s, 1H), 8.18(s, 1H), 12.04(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 472(100) |

[0101]

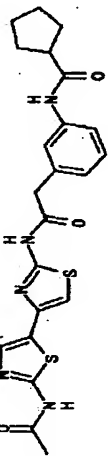
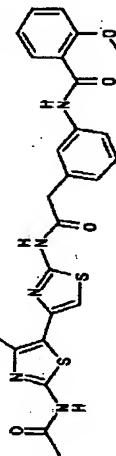
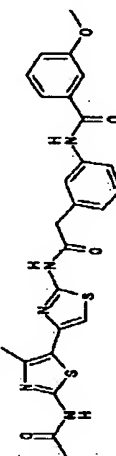
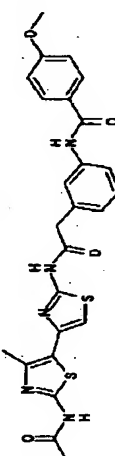
【表15】

(37)

71

72

表 15

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 57 |  C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 230 | DMSO-d ₆ -400 1.54-1.84(m, 8H), 2.13(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.74-2.78(m, 1H), 3.74(s, 2H), 6.99(d, 1H, J=7.44Hz), 7.2(s, 1H), 7.23(t, 1H, J=7.82Hz), 7.5(d, 1H, J=8.16Hz), 7.6(s, 1H), 9.83(s, 1H), 12.04(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 484(100) |
| 58 |  C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₄ S ₂ | >90 結晶 230 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 3.89(s, 3H), 7.08-7.08(m, 2H), 7.16-7.19(m, 2H), 7.29(t, 1H, J=8Hz), 7.48-7.61(m, 3H), 7.77(s, 1H), 10.1(s, 1H), 11.9(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 522(100) |
| 59 |  C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₄ S ₂ | >90 結晶 153.6 - 158.5 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.84(s, 3H), 7.08-7.10(m, 2H), 7.20(s, 1H), 7.30-7.55(m, 4H), 7.67-7.69(m, 1H), 7.77(s, 1H), 10.2(s, 1H), 12.0(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 522(100) |
| 60 |  C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₄ S ₂ | >90 結晶 219.8 - 222 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 3.84(s, 3H), 7.04-7.07(m, 3H), 7.20(s, 1H), 7.27-7.32(m, 1H), 7.66-7.88(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.95-7.97(m, 2H), 10.08(s, 1H), 12.03(s, 1H), 12.53(s, 1H) | ESI+ 522(100) |

【0102】

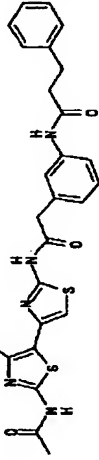
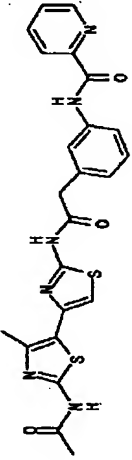
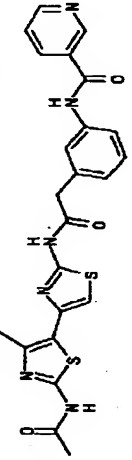
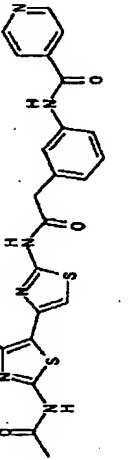
【表16】

(38)

73

74

表 16

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 61 |  C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 193 - 195.6 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.61(t, 2H, J=7.7Hz), 2.9(t, 2H, J=7.68Hz), 3.74(s, 2H), 7(d, 1H, J=7.64Hz), 7.15-7.29(m, 7H), 7.48-7.55(m, 2H), 9.88(s, 1H), 12.03(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 520(100) |
| 62 |  C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 230 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.11(d, 1H, J=7.52Hz), 7.2(s, 1H), 7.33(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.66-7.69(m, 1H), 7.75-7.77(m, 1H), 7.79(s, 1H), 8.05-8.07(m, 1H), 8.16(d, 1H, J=7.78Hz), 8.73-8.74(m, 1H), 10.59(s, 1H), 12.03(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 493(100) |
| 63 |  C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 230 | DMSO-d ₆ -400 2.11(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.67(s, 2H), 6.95(br, 1H), 7.09(d, 1H, J=7.84Hz), 7.29(dd, 1H, J=7.84, 7.72Hz), 7.54-7.57(m, 1H), 7.67-7.71(m, 2H), 8.29(d, 1H, J=8.04Hz), 8.74-8.75(m, 1H), 9.1-9.1(m, 1H), 10.42(s, 1H), 12.15(br, 1H) | ESI+ 493(100) |
| 64 |  C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 230 | DMSO-d ₆ -400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.13(d, 1H, J=7.56Hz), 7.2(s, 1H), 7.34(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.69(d, 1H, J=8.08Hz), 7.77(s, 1H), 7.86(d, 1H, J=5.84Hz), 8.78(d, 1H, J=5.84Hz), 10.49(s, 1H), 12.03(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 493(100) |

【0103】

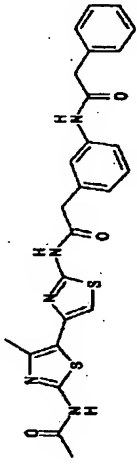
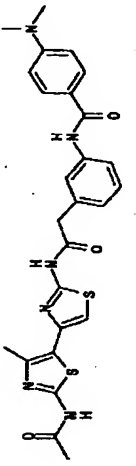
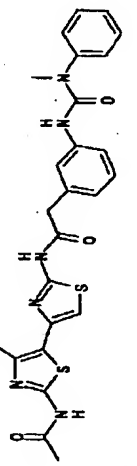
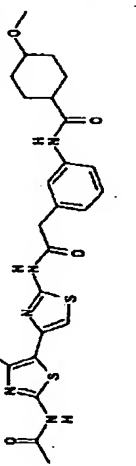
【表17】

(39)

75

76

表 17

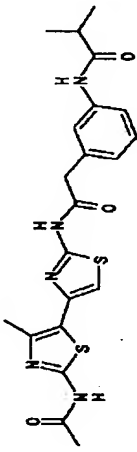
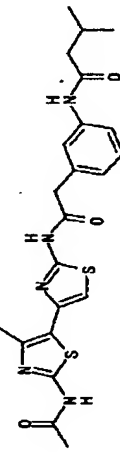
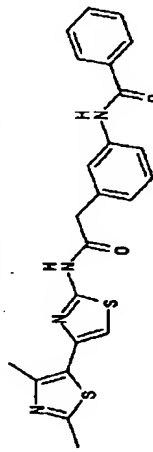
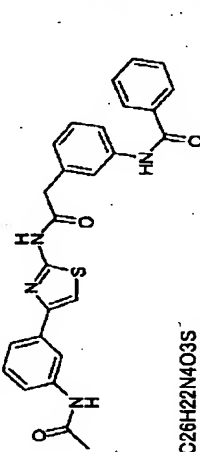
| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 65 |  C25H23N5O3S2 | >90 結晶 210.3 - 212.2 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.82(s, 2H), 3.74(s, 2H), 7.01(d, 1H, J=7.64Hz), 7.19-7.33(m, 7H), 7.51(d, 1H, J=8.04Hz), 7.57(s, 2H), 10.13(s, 1H), 12.03(s, 1H), 12.5(s, 1H) | ESI+ 506(100) |
| 66 |  C26H26N6O3S2 | >90 結晶 230 | DMSO-d6-400 2.11(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.99(s, 6H), 2.99(s, 6H), 3.84(s, 2H), 6.75(d, 2H, J=9Hz), 7.01(d, 2H, J=7.58Hz), 7.23(dd, 1H, J=7.92, 7.92Hz), 7.66-7.7(m, 2H), 7.87(d, 2H, J=8.88Hz), 9.82(s, 1H), 12.15(br, 1H) | ESI+ 535(100) |
| 67 |  C25H24N6O3S2 | >90 結晶 230 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.26(s, 3H), 3.7(s, 3H), 6.93(d, 2H, J=7.68Hz), 7.15-7.42(m, 9H), 8.11(s, 1H), 12.03(s, 1H), 12.47(s, 1H) | ESI+ 521(100) |
| 68 |  C25H29N5O4S2 | >90 結晶 204.3 - 206.5 | DMSO-d6-400 1.05-1.19(m, 1H), 1.39-1.6(m, 3H), 1.69-1.95(m, 3H), 2.02-2.1(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.25-2.39(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.21(s, 3Hx1/2), 3.24(s, 3Hx1/2), 3.73(s, 2H), 6.99(d, 1H, J=7.12Hz), 7.19-7.25(m, 2H), 7.46-7.52(m, 1H), 7.59(s, 1H), 9.77(s, 1Hx1/2), 9.82(s, 1Hx1/2) | ESI+ 528(100) |

【0104】

【表18】

(40)

表 18

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 69 |  C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >230 | DMSO-d ₆ -300 1.08(s, 3H), 1.1(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.51-2.6(m, 1H), 3.74(br, 2H), 7(d, 1H, J=7.68Hz), 7.2(s, 1H), 7.24(dd, 1H, J=7.68, 7.68Hz), 7.51(d, 1H, J=8.04Hz), 7.6(s, 1H), 9.82(s, 1H), 12.08(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 458(100) |
| 70 |  C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >230 | DMSO-d ₆ -300 0.91(s, 3H), 0.93(s, 3H), 2.05-2.1(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.16(s, 2H), 3.74(s, 2H), 7(d, 1H, J=7.68Hz), 7.2(s, 1H), 7.24(dd, 1H, J=8.07, 7.68Hz), 7.5(d, 1H, J=8.43Hz), 7.58(s, 1H), 9.84(s, 1H), 12.09(s, 1H), 12.53(s, 1H) | ESI+ 472(100) |
| 71 |  C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂ | >90 結晶 218 - 220 | DMSO-d ₆ -400 2.50(s, 3H), 2.59(s, 3H), 3.79(s, 2H), 7.08(d, 1H, J=7.6Hz), 7.27(s, 1H), 7.31(t, 1H, J=7.1Hz), 7.59(m, 1H), 7.67(d, 1H, J=8.2Hz), 7.79(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.1Hz), 10.24(brs, 1H), 12.57(brs, 1H) | ESI+ 449(100) |
| 72 |  C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ S | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 2.08(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.1(d, 1H, J=7.6Hz), 7.31-7.61(m, 8H), 7.69(d, 1H, J=8.1Hz), 7.8(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.1Hz), 8.23(s, 2H), 9.98(s, 1H), 10.25(s, 1H), 12.53(s, 1H) | ESI+ 471(100) |

【0105】

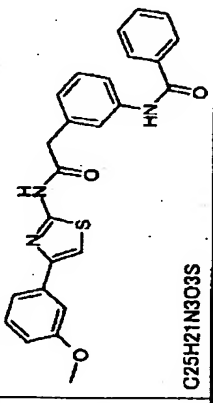
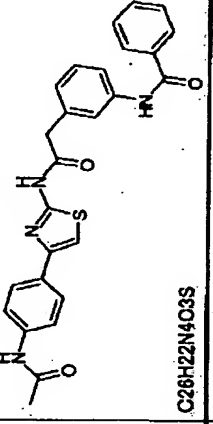
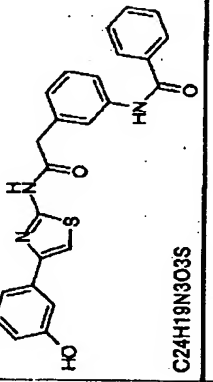
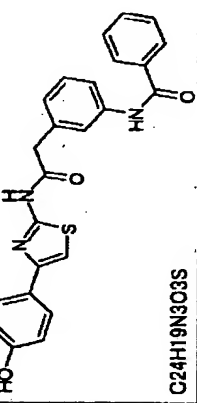
40 【表19】

(41)

79

80

表 19

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|---|------------------|
| 73 |  C25H21N3O3S | >90 結晶 190.8 - 191.8 | DMSO-d6-400 3.8(s, 3H), 6.89(dd, 1H, J=3.1, 8.2Hz), 7.1(d, 1H, J=7.6Hz), 7.33(dd, 2H, J=7.6, 15.2Hz), 7.48-7.69(m, 7H), 7.8(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.1Hz), 10.24(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 444(100) |
| 74 |  C26H22N4O3S | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 2.08(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.11(d, 1H, J=8.1Hz), 7.33(t, 1H, J=7.65Hz), 7.48(s, 1H), 7.51-7.71(m, 7H), 7.81(s, 1H), 7.82(d, 2H, J=8.7Hz), 7.97(d, 2H, J=7.1Hz), 9.98(s, 1H), 10.24(s, 1H), 12.49(s, 1H) | ESI+ 471(100) |
| 75 |  C24H19N3O3S | >90 結晶 129 - 132.1 | DMSO-d6-300 3.80(s, 2H), 6.73(d, 1H, J=8.93Hz), 7.1(d, 1H, J=7.35Hz), 7.21(t, 1H, J=7.7Hz), 7.28-7.34(m, 3H), 7.49-7.61(m, 4H), 7.69(d, 1H, J=8.07Hz), 7.80(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=8.43Hz), 9.47(s, 1H), 10.27(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 430(100) |
| 76 |  C24H19N3O3S | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 3.78(s, 2H), 6.81(d, 2H, J=11.3Hz), 7.1(d, 1H, J=8.1Hz), 7.31(d, 1H, J=8.1Hz), 7.35(s, 1H), 7.49-7.73(m, 6H), 7.81(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=8.1Hz), 9.56(s, 1H), 10.27(s, 1H), 12.47(s, 1H) | ESI+ 430(100) |

【0106】

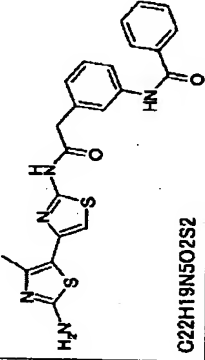
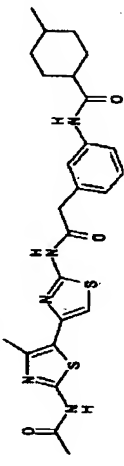
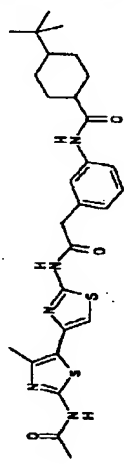
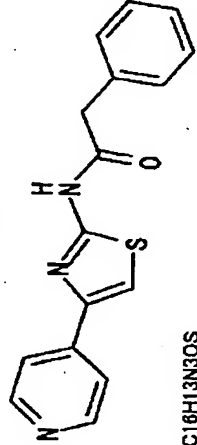
【表20】

(42)

81

82

表 20

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|---|------------------|
| 77 |  C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 2.29(s, 3H), 3.78(s, 2H), 6.92(s, 1H), 6.93(d, 2H, J=5.1Hz), 7.08(d, 1H, J=7.2Hz), 7.31(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.61(m, 3H), 7.88(d, 1H, J=7.9Hz), 7.78(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.1Hz), 10.24(s, 1H), 12.43(s, 1H) | ESI+ 450(100) |
| 78 |  C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 223 - 224.5 | DMSO-d ₆ -400 0.88(d, 3Hx1/2, J=6.52Hz), 0.93(d, 3Hx1/2, J=6.98Hz), 1.4-1.59(m, 5H), 1.78-1.84(m, 3H), 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.73(s, 2H), 6.98(d, 2H, J=7.8Hz), 7.10-7.25(m, 2H), 7.48(d, 1H, J=7.84Hz), 7.17(s, 2H), 9.76(s, 1Hx1/2), 9.82(s, 1Hx1/2), 12.07(s, 1H), 12. | ESI+ 512(100) |
| 79 |  C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 183.3 - 186.9 | DMSO-d ₆ -400 0.81(s, 9Hx1/2), 0.94(d, 9Hx1/2), 1.0(br, 2H), 1.3-1.59(m, 4H), 1.76-1.92(m, 2H), 2.04-2.11(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.19-2.28(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.73(s, 2H), 6.98(d, 1H, J=7.68Hz), 7.21-7.25(m, 2H), 7.48(d, 1H, J=8.16Hz), 7.61(s, 1H), 9.68(s, 1Hx1/2), 9.8(| ESI+ 554(100) |
| 80 |  C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 3.81(s, 2H), 7.26-7.35(m, 5H), 7.83(d, 2H, J=3.04Hz), 7.98(s, 1H), 8.62(d, 2H, J=3Hz), 12.62(s, 1H) | ESI+ 296(100) |

【0107】

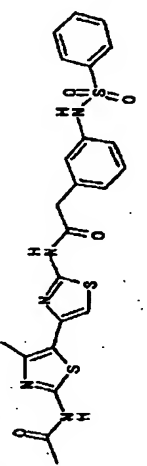
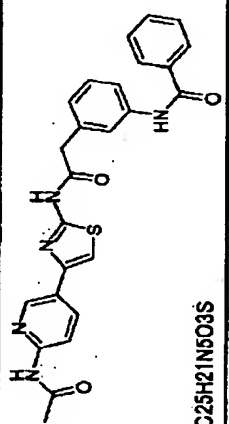
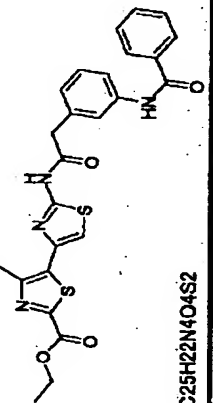
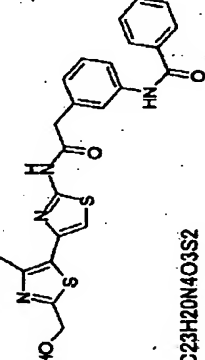
【表 21】

(43)

83

84

表 21

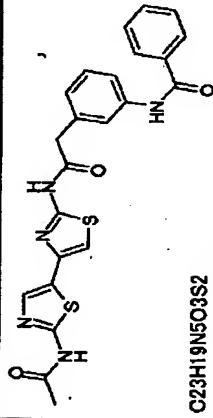
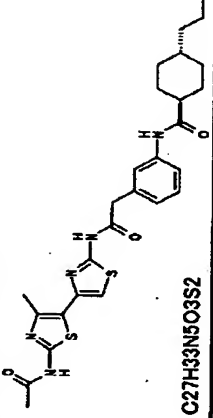
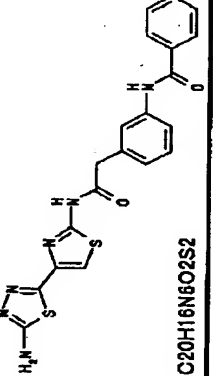
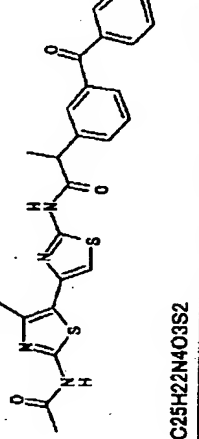
| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 収率 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H-NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 81 |  C23H21N5O4S3 | >80 結晶 >220 dec. | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.68(s, 2H), 6.93-7(m, 2H), 7.11-7.21(m, 3H), 7.4-7.58(m, 4H), 7.71-7.77(m, 2H), 10.27(s, 1H), 12.04(s, 1H), 12.48(s, 1H) | ESI+ 528(100) |
| 82 |  C25H21N5O3S | >80 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.11(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.11(d, 1H, J=7.3Hz), 7.33(t, 1H, J=7.85Hz), 7.51-7.71(m, 5H), 7.82(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=8.8Hz), 8.15(d, 1H, J=8.8Hz), 8.23(dd, 1H, J=2.2, 8.8Hz), 8.85(d, 1H, J=2.2Hz), 10.28(s, 1H), 10.6(s, 1H), 12.61(s, 1H) | ESI+ 472(100) |
| 83 |  C25H22N4O4S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 1.34(t, 3H, J=7.1Hz), 2.65(s, 3H), 3.82(s, 2H), 4.37(q, 2H, J=7.1Hz), 7.09(d, 1H, J=7.7Hz), 7.32(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.61(m, 4H), 7.88(d, 1H, J=7.9Hz), 7.8(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.1Hz), 10.25(s, 1H), 12.66(s, 1H) | ESI+ 507(100) |
| 84 |  C23H20N4O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 3.81(s, 2H), 4.68(d, 1H, J=5.7Hz), 6.01(t, 1H, J=5.7Hz), 7.1(d, 1H, J=7.6Hz), 7.32(d, 1H, J=8.1Hz), 7.34(d, 1H, J=8.1Hz), 7.52-7.63(m, 3H), 7.88(d, 1H, J=8.1Hz), 7.81(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=8.1Hz), 10.28(s, 1H), 12.61(s, 1H) | ESI+ 485(100) |

【0108】

【表22】

(44)

表 22

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 85 |  C23H19N5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 2.15(s, 3H), 3.79(s, 2H), 7.08(d, 1H, J=7.6Hz), 7.31(t, 1H, J=7.85Hz), 7.42(s, 1H), 7.51-7.61(m, 3H), 7.69(d, 1H, J=8.1Hz), 7.79(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.98(d, 2H, J=7.1Hz), 10.24(s, 1H), 12.11(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 478(100) |
| 86 |  C27H33N5O3S2 | >90 結晶 230 - 232 | DMSO-d6-400 0.86(t, 3H, J=7.4Hz), 0.86-0.93(m, 2H), 1.14-1.43(m, 7H), 1.78(br, 4H, J=13.2Hz), 2.13(s, 3H), 2.27(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.73(s, 2H), 6.98(d, 1H, J=7.8Hz), 7.19(s, 1H), 7.23(t, 1H, J=7.8Hz), 7.48(d, 1H, J=7.8Hz), 7.61(br, 1H), 9.78(br, 1H), 12.03(br, 1H) | ESI+ 540(100) |
| 87 |  C20H16N6O2S2 | >90 結晶 >250 | DMSO-d6-300 3.78(s, 2H), 7.07(d, 1H, J=7.3Hz), 7.27-7.33(m, 3H), 7.48-7.58(m, 3H), 7.64(s, 1H), 7.67(d, 1H, J=8.1Hz), 7.78(s, 1H), 7.94(dd, 2H, J=1.1, 7.7Hz), 10.25(br, 1H), 12.55(br, 1H) | ESI+ 437(100) |
| 88 |  C25H22N4O3S2 | >90 結晶 139.5 - 141.7 | DMSO-d6-300 1.48(d, 3H, J=6.96Hz), 2.12(s, 3H), 2.45(s, 3H), 4.1-4.15(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.53-7.75(m, 8H), 7.81(s, 1H), 12.05(s, 1H), 12.53(s, 1H) | ESI+ 491(100) |

[0109]

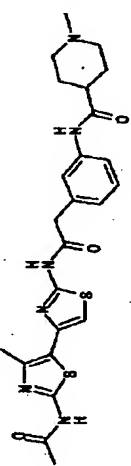
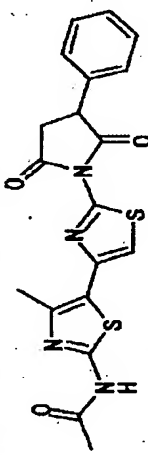
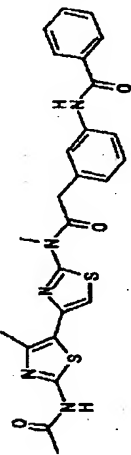
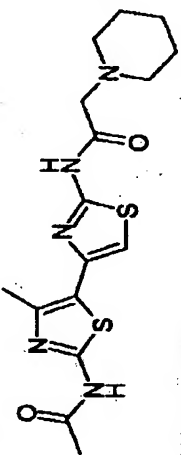
[表 23]

(45)

87

88

表 23

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 89 |  C24H28N6O3S2 | >80 結晶 >220 | DMSO-d6-300 1.81-1.92(m, 4H), 2.01-2.13(m, 5H), 2.27-2.38(m, 4H), 2.91-2.99(m, 2H), 3.74(s, 2H), 7(d, 1H, J=7.47Hz), 7.2- 7.31(m, 2H), 7.48(d, 1H, J=8.1Hz), 7.61(s, 1H), 9.88(s, 1H), 12.02(br, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 519(100) |
| 90 |  C19H18N4O3S2 | >80 アモルファス | CDCl3-300 2.27(s, 3H), 2.62(s, 3H), 3.13(dd, 1H, J=5.5, 18.7Hz), 3.47(dd, 1H, J=9.9, 18.7Hz), 4.29(dd, 1H, J=5.5, 9.9Hz), 7.25(s, 1H), 7.33-7.46(m, 5H) | ESI+ 413(100) |
| 91 |  C25H23N5O3S2 | >80 結晶 >250 | DMSO-d6-400 2.14(s, 3H), 2.48(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.15(s, 2H), 7.04(d, 1H, J=7.5Hz), 7.26(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.1Hz), 7.50-7.60(m, 3H), 7.70(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.1Hz), 10.25(brs, 1H), 12.03(brs, 1H) | ESI+ 506(100) |
| 92 |  C18H21N5O2S2 | >80 結晶 193.8 - 194.9 | DMSO-d6-400 1.38(br, 2H), 1.52(br, 4H), 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.26(br, 4H), 12.03(s, 1H) | ESI+ 380(100) |

[0110]

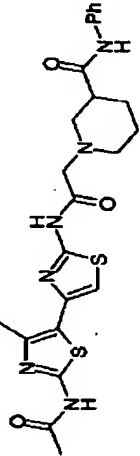
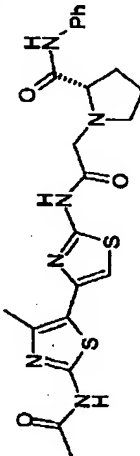
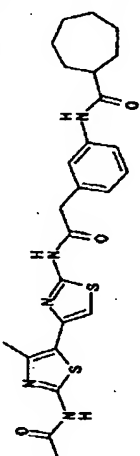
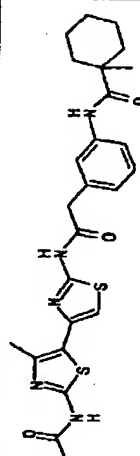
[表 24]

(46)

89

90

表 24

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 93 |  C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 1.5-1.83(m, 3H), 2.13(s, 3H), 2.31-2.38(m, 1H), 2.58-2.88(m, 3H), 3.36(dd, 2H, J=15.7, 21.8Hz), 7.02(t, 1H, J=7.4Hz), 7.22(s, 1H), 7.28(t, 2H, J=7.4Hz), 7.63(d, 2H, J=7.4Hz), 10.04(s, 1H), 12.04(s, 1H), 12.11(s, 1H) | ESI+ 499(100) |
| 94 |  C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 1.75-1.95(m, 3H), 2.18-2.24(m, 1H), 2.62-2.68(m, 1H), 3.21-3.26(m, 1H), 3.44-3.49(m, 1H), 3.59(d, 1H, J=16.3Hz), 3.8(d, 1H, J=16.3Hz), 7.08(t, 1H, J=7.35Hz), 7.23(s, 1H), 7.32(t, 2H, J=7.85Hz), 7.68(d, 2H, J=7.7Hz), 10.16(s, 1H), 12.05(s, 1H), 12.32(s, 1H) | ESI+ 485(100) |
| 95 |  C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 1.34-1.85(m, 13H), 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.73(s, 2H), 6.99(d, 1H, J=7.38Hz), 7.2-7.31(m, 2H), 7.47(d, 2H, J=7.95Hz), 7.8(s, 1H), 9.78(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 512(100) |
| 96 |  C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 1.17(s, 3H), 1.25-1.68(m, 8H), 2.05-2.09(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.74(s, 2H), 7.02(d, 1H, J=7.76Hz), 7.2-7.26(m, 2H), 7.34(d, 1H, J=8.38Hz), 7.63(s, 1H), 9.16(s, 1H), 12.04(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 512(100) |

【0111】

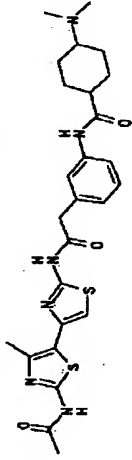
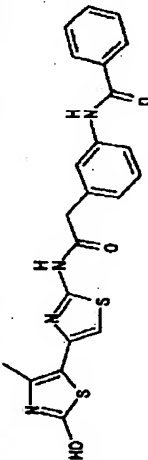
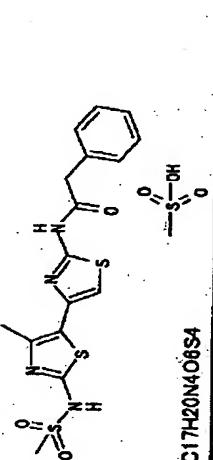
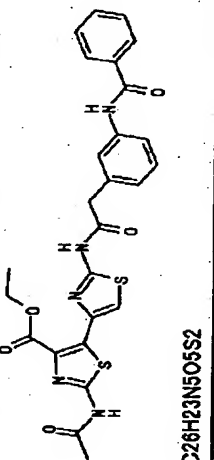
【表 25】

(47)

91

92

表 25

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR(δ)ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 97 |  C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 199.7 - 201.3 | DMSO-d ₆ -400 1.52(br, 4H), 1.81(br, 2H), 1.91(br, 2H), 2.13(s, 3H), 2.3(br, 6H), 2.48(s, 3H), 3.74(s, 2H), 7(d, 1H, J=7.4Hz), 7.2-7.25(m, 2H), 7.48(d, 2H, J=8Hz), 7.59(s, 1H), 9.76(s, 1H), 12.04(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 541(100) |
| 98 |  C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 結晶 177-179 dec. | DMSO-d ₆ -300 2.27(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7.06-7.08(m, 2H), 7.29- 7.33(m, 1H), 7.5-7.8(m, 5H), 7.78(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=8.96Hz), 10.26(s, 1H), 11.28(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 451(100) |
| 99 |  C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆ S ₄ | >90 結晶 184 - 186 | DMSO-d ₆ -300 2.58(s, 3H), 3.11(s, 3H), 3.77(s, 2H), 3.88(s, 3H), 7.24- 7.33(m, 5H), 7.45(s, 1H), 12.62(brs, 1H) | ESI+ 409(100) |
| 100 |  C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₅ S ₂ | >90 結晶 165 - 167 | DMSO-d ₆ -300 2.12(s, 3H), 3.77(s, 2H), 4.56(d, 2H, J=5.5Hz), 5.21(t, 1H, J=5.5Hz), 7.08(d, 1H, J=7.7Hz), 7.30(t, 1H, J=7.7Hz), 7.35(s, 1H), 7.50-7.57(m, 3H), 7.86(d, 1H, J=7.5Hz), 7.77(s, 1H), 7.93(d, 2H, J=7.5Hz), 10.24(brs, 1H), 12.12(brs, 1H), 12.56(brs, 1H) | ESI+ 508(100) |

【0112】

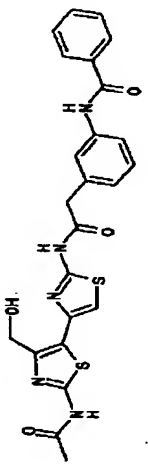
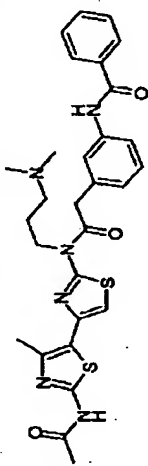
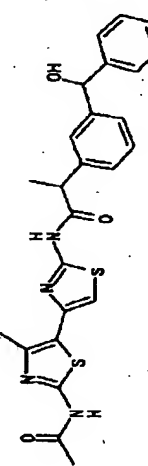
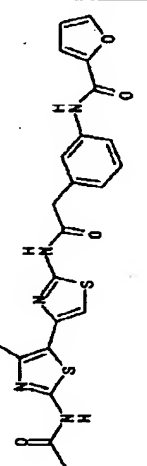
【表 26】

(48)

93

94

表 26

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 101 |  C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ S ₂ | >80 結晶 >250 | DMSO-d ₆ , 300MH 2.12(s, 3H), 3.77(s, 2H), 4.56(d, 2H, J=5.5Hz), 5.21(t, 1H, J=5.5Hz), 7.06(d, 1H, J=7.7Hz), 7.30(t, 1H, J=7.7Hz), 7.35(s, 1H), 7.50-7.57(m, 3H), 7.66(d, 1H, J=7.5Hz), 7.77(s, 1H), 7.93(d, 2H, J=7.5Hz), 10.24(bre, 1H), 12.12(bre, 1H), 12.56(bre, 1H) | ESI+ 508(100) |
| 102 |  C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂ | >80 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 1.91(br, 2H), 2.12(s, 3H), 2.23(br, 6H), 2.35(br, 2H), 2.47(s, 3H), 4.19(s, 2H), 4.28(br, 2H), 7.05(d, 1H, J=7.7Hz), 7.27(s, 1H), 7.34(t, 1H, J=7.9Hz), 7.5-7.62(m, 3H), 7.71(d, 1H, J=7.8Hz), 7.75(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.7Hz), 10.28(s, 2H), 12.05(s, 2H) | ESI+ 577(100) |
| 103 |  C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂ | >80 結晶 133 - 135.5 | DMSO-d ₆ -400 1.42(d, 3H, J=7Hz), 2.13(s, 3H), 2.45(s, 3H), 4.02(br, 1H), 5.62(br, 1H), 5.88(br, 1H), 7.18-7.35(m, 10H), 11.85(br, 1H), 12.34(br, 1H) | ESI+ 493(100) |
| 104 |  C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂ | >80 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 6.7(br, 1H), 7.02(d, 1H, J=7.6Hz), 7.2(s, 1H), 7.25-7.33(m, 3H), 7.54(d, 1H, J=8.38Hz), 7.73(s, 1H), 10.18(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.56(s, 1H) | ESI+ 482(100) |

[0113]

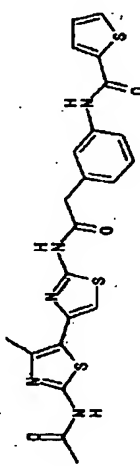
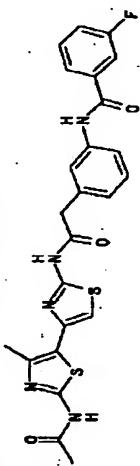
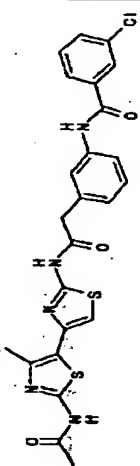
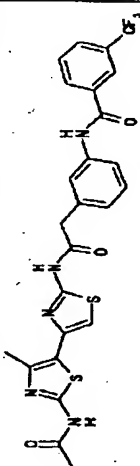
[表 27]

(49)

95

96

表 27

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR(δ)ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 105 |  C22H19N5O3S3 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7.02(d, 1H, J=7.78Hz), 7.2-7.39(m, 3H), 7.82-7.73(m, 2H), 7.81(br, 1H), 7.99(br, 1H), 10.18(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.56(s, 1H) | ESI+ 498(100) |
| 106 |  C24H20FN5O3S2 | >90 結晶 175.4 - 177.1 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7.02(d, 1H, J=7.78Hz), 7.2(s, 1H), 7.3-7.45(m, 4H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.67-7.71(m, 1H), 7.79-7.89(m, 1H), 10.29(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.56(s, 1H) | ESI+ 510(100) |
| 107 |  C24H20ClN5O3S2 | >90 結晶 182 - 183.9 | DMSO-d6-300 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7(d, 1H, J=7.68Hz), 7.2(s, 1H), 7.24(dd, 1H, J=7.68, 7.68Hz), 7.56-7.59(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.91(d, 1H, J=8.04Hz), 8.01(s, 1H), 10.36(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.57(s, 1H) | ESI+ 526(100) |
| 108 |  C25H20F3N5O3S2 | >90 結晶 171.7 - 173.4 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7.13(d, 1H, J=7.68Hz), 7.2(s, 1H), 7.24(dd, 1H, J=7.68, 7.68Hz), 7.66-7.79(m, 3H), 7.91(d, 1H, J=8.04Hz), 8.21-8.3(m, 2H), 10.46(s, 1H), 12.01(s, 1H), 12.57(s, 1H) | ESI+ 560(100) |

【0114】

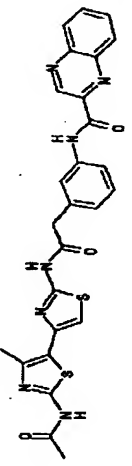
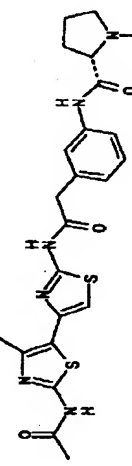
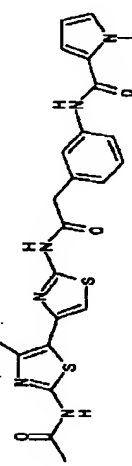
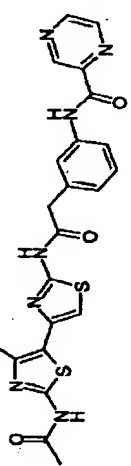
【表28】

(50)

97

98

表 28

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 109 |  C26H21N7O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.78(s, 2H), 7.16(d, 1H, J=7.68Hz), 7.21(s, 1H), 7.38(dd, 1H, J=7.68, 7.68Hz), 7.85(d, 1H, J=8.04Hz), 7.96(s, 1H), 8.01-8.04(m, 3H), 8.21-8.33(m, 3H), 9.85(s, 1H), 10.84(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.59(s, 1H) | ESI+ 544(100) |
| 110 |  C23H26N6O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 1.78(br, 3H), 2.13(br, 4H), 2.34(s, 4H), 2.46(s, 3H), 3.75(s, 2H), 7.14(m, 3H), 7.26(s, 1H), 7.26(dd, 1H, J=7.68, 7.68Hz), 7.56(d, 1H, J=8.04Hz), 7.876(s, 1H), 9.67(s, 1H), 10.84(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.53(s, 1H) | ESI+ 499(100) |
| 111 |  C23H22N6O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.76(s, 2H), 3.87(s, 3H), 6.08(br, 1H), 6.95-7.14(m, 3H), 7.2(s, 1H), 7.26(dd, 1H, J=7.68, 7.68Hz), 7.56(d, 1H, J=8.04Hz), 7.67(s, 1H), 9.67(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.53(s, 1H) | ESI+ 495(100) |
| 112 |  C22H19N7O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.80(s, 2H), 3.87(s, 3H), 7.09(d, 1H, J=7.64Hz), 7.2(s, 1H), 7.34(dd, 1H, J=7.68, 7.68Hz), 7.56(d, 1H, J=8.04Hz), 7.93(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.92(s, 1H), 9.29(s, 1H), 10.71(s, 1H), 12.06(s, 1H), 12.56(s, 1H) | ESI+ 494(100) |

[0115]

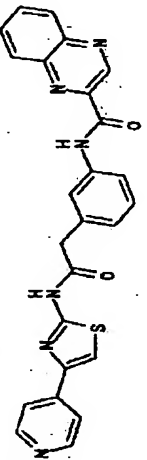
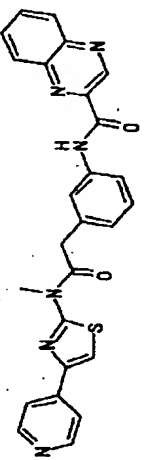
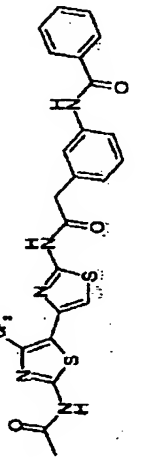
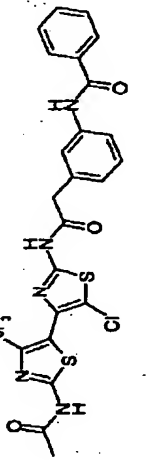
[表 29]

(51)

99

100

表 29

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) / ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 113 |  C25H18N6O2S | >90 結晶 253 - 255 | DMSO-d6-300 3.88(s, 2H), 7.17(d, 1H, J=7.7Hz), 7.39(t, 1H, J=7.7Hz), 7.83-7.87(m, 3H), 7.97-8.05(m, 4H), 8.23(m, 1H), 8.31(m, 1H), 8.61-8.63(m, 2H), 9.55(s, 1H), 10.85(brs, 1H), 12.67(brs, 1H) | ESI+ 467(100) |
| 114 |  C26H20N6O2S | >90 結晶 250 - 252 | DMSO-d6-300 3.88(s, 3H), 4.21(s, 2H), 7.11(d, 1H, J=7.7Hz), 7.40(t, 1H, J=7.7Hz), 7.85-7.90(m, 4H), 7.99-8.03(m, 3H), 8.22(m, 1H), 8.31(m, 1H), 8.60-8.62(m, 2H), 9.54(s, 1H), 10.84(brs, 1H) | ESI+ 481(100) |
| 115 |  C24H18F3N5O3S2 | >90 結晶 160 - 163 | DMSO-d6-300 2.19(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.1(d, 1H, J=7.7Hz), 7.33(t, 1H, J=7.8Hz), 7.45(s, 1H), 7.51-7.63(m, 3H), 7.7(d, 1H, J=7.7Hz), 7.8(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.7Hz), 10.28(s, 1H), 12.63(s, 1H), 12.89(s, 1H) | ESI+ 546(100) |
| 116 |  C24H17ClF3N5O3S2 | >80 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.19(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.08(d, 1H, J=7.4Hz), 7.32(t, 1H, J=7.9Hz), 7.5-7.6(m, 3H), 7.69(d, 1H, J=7.9Hz), 7.78(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.7Hz), 10.27(s, 1H), 12.78(s, 1H), 12.89(s, 1H) | ESI+ 580(100) |

[0116]

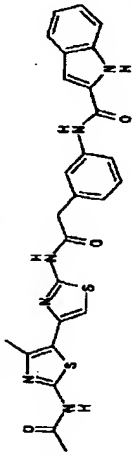
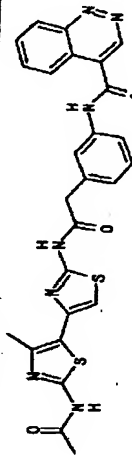
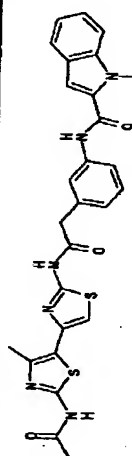
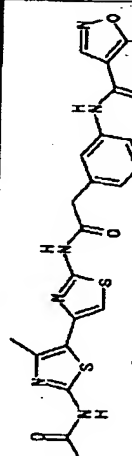
[表 30]

(52)

101

102

表 30

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 収率 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 117 |  C28H22N8O3S2 | >90 結晶 201.8 - 204.4 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.80(s, 2H), 7.01-7.09(m, 2H), 7.19-7.2(m, 2H), 7.29-7.48(m, 3H), 7.62-7.75(m, 2H), 10.18(br, 1H), 11.66(br, 1H), 11.99(br, 1H), 12.51(br, 1H) | ESI+ 531(100) |
| 118 |  C28H21N7O3S2 | >90 結晶 >250 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.48(s, 3H), 3.80(s, 2H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.32(dd, 1H, J=7.88, 7.68Hz), 7.67-7.69(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.95-8.08(m, 2H), 8.23-8.28(m, 1H), 8.59-8.61(m, 1H), 9.59(s, 1H), 10.91(s, 1H), 12.05(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 544(100) |
| 119 |  C27H24N8O3S2 | >90 結晶 196.4 - 198.5 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.8(s, 2H), 4.02(s, 3H), 7.06- 7.12(m, 2H), 7.2(s, 1H), 7.29-7.34(m, 3H), 7.52-7.54(m, 1H), 7.65-7.69(m, 2H), 7.81(s, 1H), 9.59(s, 1H), 10.31(s, 1H), 11.99(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 545(100) |
| 120 |  C22H20N6O4S2 | >90 結晶 171.4 - 173.9 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.79(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.58Hz), 7.2(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.6(d, 1H, J=8.08Hz), 7.68(s, 1H), 9.03(s, 1H), 10.01(s, 1H), 12.02(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 497(100) |

【0117】

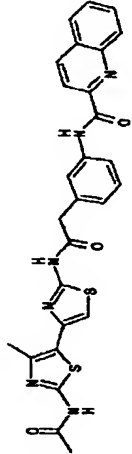
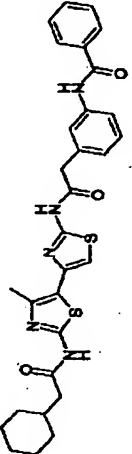
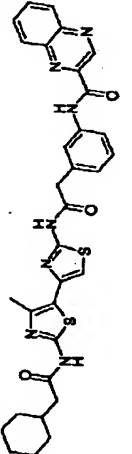
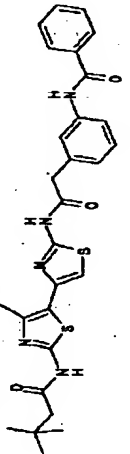
【表31】

(53)

103

104

表 31

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / 性状 / (°C) | ¹ H NMR(δ) ppm | MS |
|-----------|---|---------------------------------|--|------------------|
| 121 |  C27H22N8O3S2 | >90 結晶 178.4 - 178.8 | DMSO-d6-400 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.83(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.56Hz), 7.2(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.71-7.94(m, 4H), 8.09-8.12(m, 1H), 8.21-8.27(m, 2H), 8.61-8.64(m, 1H), 10.71(s, 1H), 11.98(s, 1H), 12.51(s, 1H) | ESI+ 543(100) |
| 122 |  C30H31N5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 0.90-1.29(m, 5H), 1.56-1.85(m, 6H), 2.30(d, 2H, J=7.0Hz), 2.47(s, 3H), 7.1(d, 1H, J=7.9Hz), 7.22(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.63(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=7.8Hz), 7.80(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.9Hz), 10.28(br, 1H), 12.04(br, 1H), 12.58(br, 1H) | ESI+ 574(100) |
| 123 |  C32H31N7O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 0.88-1.28(m, 5H), 1.56-1.85(m, 6H), 2.31(d, 2H, J=7Hz), 2.47(s, 3H), 3.85(s, 2H), 7.22(s, 1H), 7.40(t, 1H, J=7.85Hz), 7.87(d, 1H, J=8.1Hz), 7.97(s, 1H), 8.01-8.08(m, 2H), 8.22-8.37(m, 2H), 9.57(s, 1H), 10.88(s, 1H), 12.04(s, 1H), 12.61(s, 1H) | ESI+ 626(100) |
| 124 |  C28H29N5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 1.00(s, 9H), 2.28(s, 2H), 2.47(s, 3H), 3.80(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.3Hz), 7.21(s, 1H), 7.31(t, 1H, J=7.7Hz), 7.49-7.80(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=8.0Hz), 7.79(s, 1H), 7.95-7.97(m, 2H), 10.27(br, 1H), 11.99(br, 1H), 12.55(br, 1H) | ESI+ 548(100) |

【0118】

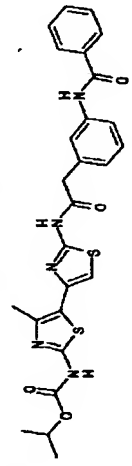
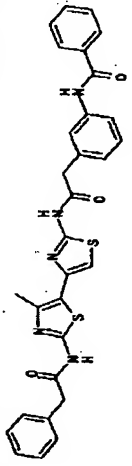
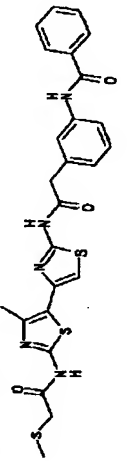
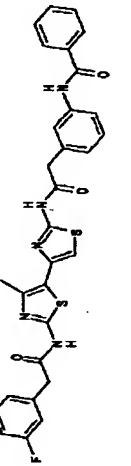
【表32】

(54)

105

106

表 32

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 125 |  C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₄ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 1.27(d, 6H, J=8.2Hz), 2.43(s, 3H), 3.80(s, 2H), 4.96(quint, 1H, J=6.2Hz), 7.09(d, 1H, J=7.3Hz), 7.18(s, 1H), 7.32(t, 1H, J=7.7Hz), 7.50-7.59(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=8.0Hz), 7.79(s, 1H), 7.94-7.97(m, 2H), 10.26(brs, 1H), 11.55(brs, 1H), 12.55(brs, 1H) | ESI+ 538(100) |
| 126 |  C ₃₀ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.47(s, 3H), 3.76(s, 2H), 3.79(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.7Hz), 7.21(s, 1H), 7.28-7.34(m, 6H), 7.49-7.59(m, 3H), 7.68(d, 1H, J=8.0Hz), 7.78(s, 1H), 7.93-7.97(m, 2H), 10.26(brs, 1H), 12.33(brs, 1H), 12.56(brs, 1H) | ESI+ 568(100) |
| 127 |  C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₃ S ₃ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.15(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.37(s, 2H), 3.80(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.7Hz), 7.23(s, 1H), 7.32(t, 1H, J=7.7Hz), 7.52-7.59(m, 3H), 7.69(d, 1H, J=8.0Hz), 7.79(s, 1H), 7.94-7.96(m, 2H), 10.26(brs, 1H), 12.19(brs, 1H), 12.57(brs, 1H) | ESI+ 538(100) |
| 128 |  C ₃₀ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.47(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.80(s, 2H), 7.07-7.19(m, 4H), 7.21(s, 1H), 7.28(t, 1H, J=7.7Hz), 7.37(m, 1H), 7.49- 7.59(m, 3H), 7.68(d, 1H, J=8.0Hz), 7.78(s, 1H), 7.93- 7.96(m, 2H), 10.25(brs, 1H), 12.34(brs, 1H), 12.56(brs, 1H) | ESI+ 586(100) |

【0119】

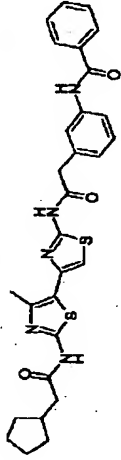
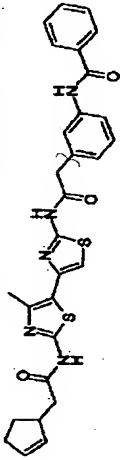
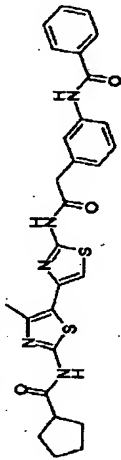
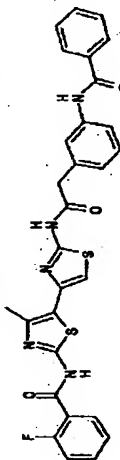
【表 33】

(55)

107

108

表 33

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 129 |  C29H29N5O3S2 | >90 結晶 187.9 - 191.9 | DMSO-d6-300 1.11-1.24(m, 2H), 1.45-1.79(m, 6H), 2.18-2.32(m, 1H), 2.42(d, 2H, J=7.7Hz), 2.47(s, 3H), 3.80(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.4Hz), 7.22(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51- 7.63(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=7.9Hz), 7.81(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.9Hz), 10.28(s, 1H), 12.04(s) | ESI+ 560(100) |
| 130 |  C29H27N5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 1.40-1.51(m, 1H), 1.97-2.08(m, 1H), 2.22-2.44(m, 4H), 2.47(s, 3H), 3.02-3.14(m, 1H), 5.87-5.73(m, 1H), 5.77- 5.8(m, 1H), 7.10(d, 1H, J=7.9Hz), 7.22(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.70(d, 1H, J=7.9Hz), 7.08(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.9Hz), 10.28(s, 1H), 12.07(s) | ESI+ 558(100) |
| 131 |  C28H27N5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 1.50-1.93(m, 8H), 2.47(s, 3H), 2.83-2.95(m, 1H), 3.80(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.9Hz), 7.21(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.63(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=7.9Hz), 7.80(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.9Hz), 10.28(s, 1H), 12.05(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 546(100) |
| 132 |  C29H27FN5O3S2 | >90 結晶 140 dec. | DMSO-d6-300 2.53(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.28-7.48(m, 5H), 7.49- 7.90(m, 7H), 7.95-7.99(m, 2H), 10.27(s, 1H), 12.51(s, 1H), 12.56(s, 1H) | ESI+ 572(100) |

【0120】

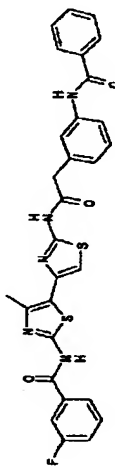
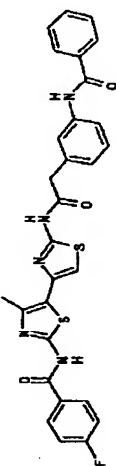
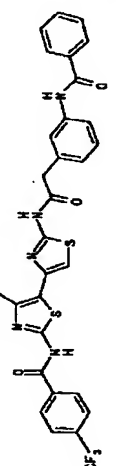
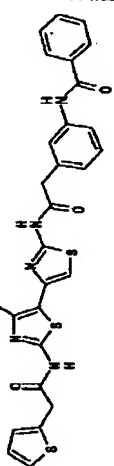
【表 34】

(56)

109

110

表 34

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 133 |  C28H22FN5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 2.53(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.13(d, 1H, J=7.56Hz), 7.2(s, 1H), 7.34(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.49-7.61(m, 8H), 7.8(s, 1H), 7.94-7.97(m, 4H), 10.27(s, 1H), 12.51(s, 1H), 12.56(br, 1H) | ESI+ 572(100) |
| 134 |  C28H22FN5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 2.53(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.13(d, 1H, J=7.56Hz), 7.25(s, 1H), 7.32-7.4(m, 4H), 7.49-7.61(m, 4H), 7.80(s, 1H), 7.95-7.97(m, 2H), 8.14-8.22(m, 2H), 10.27(s, 1H), 12.54(br, 2H) | ESI+ 572(100) |
| 135 |  C30H22F3N5O3S2 | >90 結晶 171.2 - 173.3 | DMSO-d6-300 2.53(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.13(d, 1H, J=7.56Hz), 7.27(s, 1H), 7.34(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.49-7.61(m, 4H), 7.80(s, 1H), 7.95-7.97(m, 2H), 8.26-8.28(m, 2H), 10.27(s, 1H), 12.51(s, 1H), 12.9(br, 1H) | ESI+ 822(100) |
| 136 |  C28H23N5O3S3 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 2.53(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.98(s, 2H), 6.92-7(m, 2H), 7.13(d, 1H, J=7.56Hz), 7.21(s, 1H), 7.34(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.36-7.39(m, 1H), 7.49-7.61(m, 4H), 7.80(s, 1H), 7.84-7.96(m, 2H), 10.26(s, 1H), 12.41(br, 1H), 12.56(br, 1H) | ESI+ 574(100) |

【0121】

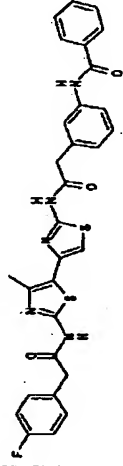
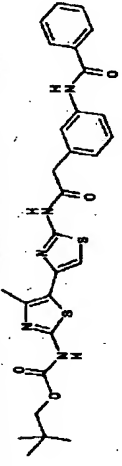
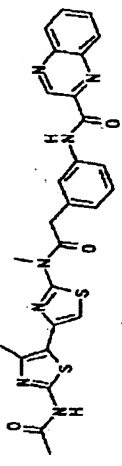
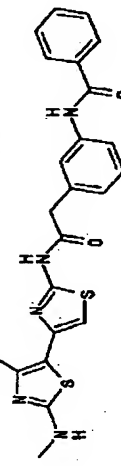
【表 35】

(57)

111

112

表 35

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 137 |  C ₃₀ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.47(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.79(s, 2H), 7.05-7.21(m, 4H), 7.29-7.39(m, 3H), 7.49-7.61(m, 4H), 7.78(s, 1H), 7.94-7.98(m, 2H), 10.26(s, 1H), 12.32(s, 1H), 12.5(s, 1H) | ESI+ 586(100) |
| 138 |  C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₄ S ₂ | >90 結晶 158-160 dec. | DMSO-d ₆ -400 0.94(s, 9H), 2.44(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.87(s, 2H), 7.08(d, 1H, J=7.7Hz), 7.18(s, 1H), 7.31(t, 1H, J=7.7Hz), 7.49-7.59(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=7.9Hz), 7.79(s, 1H), 7.94-7.98(m, 2H), 10.24(bra, 1H), 11.65(bra, 1H), 12.53(bra, 1H) | ESI+ 564(100) |
| 139 |  C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O ₃ S ₂ | >90 結晶 159-161 dec. | DMSO-d ₆ -400 2.14(s, 3H), 2.48(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.20(s, 2H), 7.11(d, 1H, J=7.7Hz), 7.26(s, 1H), 7.40(t, 1H, J=7.7Hz), 7.86(m, 1H), 7.89(s, 1H), 8.01-8.03(m, 2H), 8.23(m, 1H), 8.31(d, 1H, J=6.3Hz), 9.55(s, 1H), 10.82(bra, 1H), 12.03(bra, 1H) | ESI+ 558(100) |
| 140 |  C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 2.37(s, 3H), 2.89(bra, 3H), 3.79(s, 2H), 7.06-7.10(m, 2H), 7.28(t, 1H, J=7.8Hz), 7.50-7.59(m, 3H), 7.66(d, 1H, J=8.5Hz), 7.79(s, 1H), 7.93-7.96(m, 2H), 10.24(bra, 1H), 12.49(bra, 1H) | ESI+ 464(100) |

【0122】

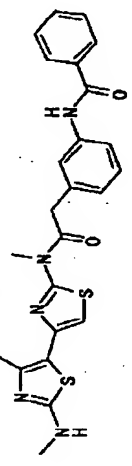
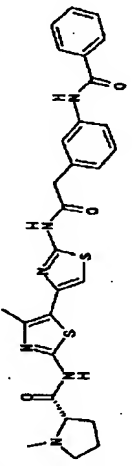
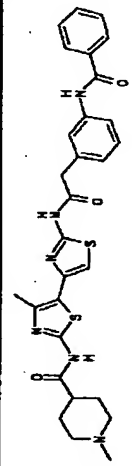
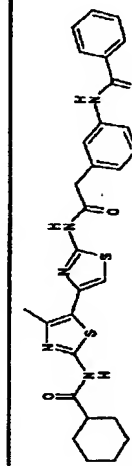
【表 36】

(58)

113

114

表 36

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 141 |  C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 2.40(s, 3H), 2.91(brs, 3H), 3.74(s, 3H), 4.15(s, 2H), 7.02(d, 1H, J=7.6Hz), 7.18(brs, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.6Hz), 7.50-7.59(m, 3H), 7.69(d, 1H, J=8.0Hz), 7.74(s, 1H), 7.93-7.96(m, 2H), 10.25(brs, 1H) | ESI+ 478(100) |
| 142 |  C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 1.8(br, 3H), 2.12(br, 1H), 2.33(br, 4H), 2.47(s, 3H), 3.09(br, 2H), 3.8(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.88Hz), 7.23(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.5-7.59(m, 3H), 7.68(d, 1H, J=7.92Hz), 7.79(s, 1H), 7.85(d, 2H, J=7.08Hz), 10.24(s, 1H), 11.5(s, 1H), 12.55(s, 1H) | ESI+ 561(100) |
| 143 |  C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 1.64-1.93(m, 8H), 2.19(s, 3H), 2.43(br, 1H), 2.47(s, 3H), 2.82(br, 2H), 3.8(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.68Hz), 7.23(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.5-7.59(m, 3H), 7.68(d, 1H, J=7.92Hz), 7.79(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.08Hz), 10.24(s, 1H), 12.02(s, 1H), 1 | ESI+ 575(100) |
| 144 |  C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 1.11(br, 5H), 1.39-1.42(m, 2H), 1.66-1.82(m, 4H), 2.46(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.68Hz), 7.19(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.5-7.59(m, 3H), 7.68(d, 1H, J=7.92Hz), 7.79(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.08Hz), 10.24(s, 1H), 11.93(s, 1H), 12.54(s, 1 H) | ESI+ 560(100) |

【0123】

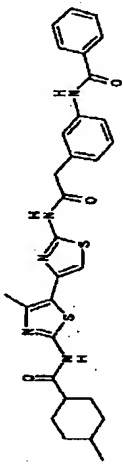
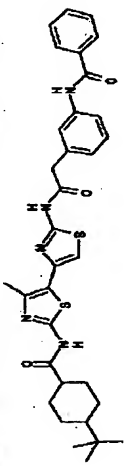
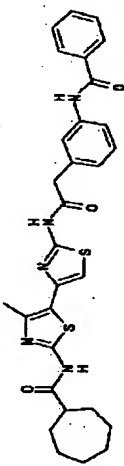
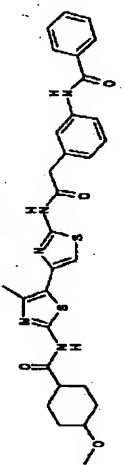
【表37】

(59)

115

116

表 37

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 145 |  C30H31N5O3S2 | >80 結晶 150.5 - 153.2 | DMSO-d6-400 0.89(d, 3Hx1/2, J=6.52Hz), 0.92(d, 3Hx1/2, J=6.96Hz), 1.4-1.59(m, 5H), 1.78-1.84(m, 3H), 2.46(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.68Hz), 7.19(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.5-7.59(m, 3H), 7.88(d, 1H, J=7.92Hz), 7.79(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.08Hz). | ESI+ 574(100) |
| 146 |  C33H37N5O3S2 | >80 結晶 151.9 - 154.8 | DMSO-d6-300 0.8-1.12(m, 12H), 1.35-1.59(m, 5H), 1.78-1.93(m, 3H), 2.08(br, 1H), 2.46(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.68Hz), 7.19(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.5-7.59(m, 3H), 7.88(d, 1H, J=7.92Hz), 7.79(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.08Hz), 10.26(s, 1H), 11.93(s, 1H). | ESI+ 616(100) |
| 147 |  C30H31N5O3S2 | >80 結晶 158.5 - 160.5 | DMSO-d6-400 1.48-1.87(m, 10H), 1.84(br, 2H), 2.64-2.67(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.8(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.68Hz), 7.19(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.5-7.59(m, 3H), 7.88(d, 1H, J=7.92Hz), 7.79(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.08Hz), 10.24(s, 1H), 11.92(s, 1H), 12.53(s, 1H). | ESI+ 574(100) |
| 148 |  C30H31N5O4S2 | >80 アモルファス | DMSO-d6-400 1.21-1.67(m, 8H), 1.87(br, 2H), 2.05(br, 1H), 2.46(s, 3H), 3.21(s, 3Hx1/2), 8.24(s, 3Hx1/2), 3.8(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.68Hz), 7.19(s, 1H), 7.31(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.5-7.59(m, 3H), 7.88(d, 1H, J=7.92Hz), 7.79(s, 1H), 7.95(d, 2H, J=7.08Hz), 10.24(s, 1H). | ESI+ 590(100) |

【0124】

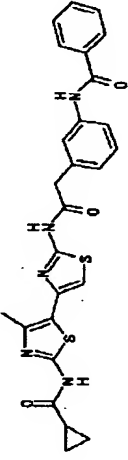
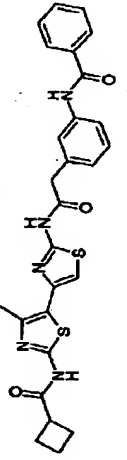
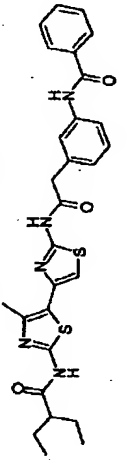
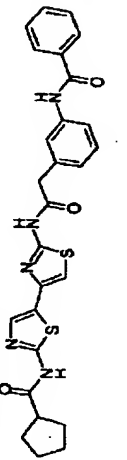
【表 38】

(60)

117

118

表 38

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 149 |  C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.87-0.95(m, 4H), 1.87-1.98(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.08(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.7Hz), 7.21(s, 1H), 7.32(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.63(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=8.0Hz), 7.80(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.9Hz), 10.28(s, 1H), 12.38(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 518(100) |
| 150 |  C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 1.75-2.29(m, 7H), 2.46(s, 3H), 3.81(s, 3H), 7.10(d, 1H, J=7.7Hz), 7.22(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.7Hz), 7.50- 7.63(m, 3H), 7.07(d, 1H, J=7.9Hz), 7.80(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.9Hz), 10.28(s, 1H), 11.94(s, 1H), 12.59(s, 1H) | ESI+ 532(100) |
| 151 |  C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.82(t, 6H, J=7.5Hz), 1.49-1.63(m, 4H), 2.36-2.46(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.81(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.9Hz), 7.22(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.62(m, 3H), 7.71(d, 1H, J=7.9Hz), 7.81(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.9Hz), 10.28(s, 1H), 12.10(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 548(100) |
| 152 |  C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 1.49-1.98(m, 8H), 2.87-3.02(m, 1H), 3.80(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.9Hz), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.44(s, 1H), 7.52-7.63(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=8.0Hz), 7.80(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.8Hz), 10.28(s, 1H), 12.14(s, 1H), 12.63(s, 1H) | ESI+ 532(100) |

【012.5】

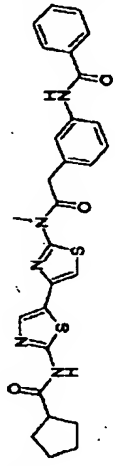
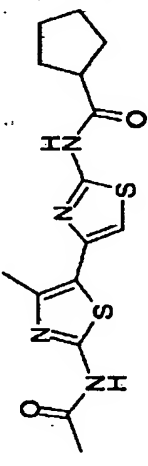
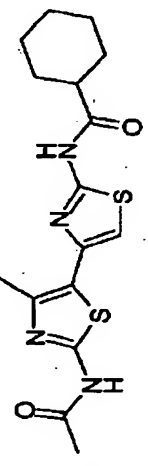
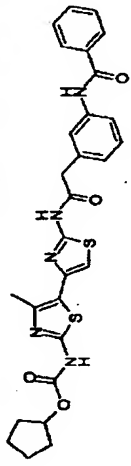
【表39】

(61)

119

120

表 39

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 153 |  C28H27N5O3S2 | >90 結晶 188-192 dec. | DMSO-d6-300 1.48-1.96(m, 8H), 2.88-2.99(m, 1H), 3.79(s, 3H), 4.16(s, 2H), 7.05(d, 1H, J=7.3Hz), 7.35(t, 1H, J=7.7Hz), 7.47(s, 1H), 7.51-7.62(m, 3H), 7.72(d, 1H, J=7.3Hz), 7.74(br, 1H), 7.86(br, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.3Hz), 10.28(s, 1H), 12.15(s, 1H) | ESI+ 546(100) |
| 154 |  C15H18N4O2S2 | >90 結晶 212-215 dec. | DMSO-d6-400 1.49-1.83(m, 8H), 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.9-2.98(m, 1H), 7.18(s, 1H), 12.03(s, 1H), 12.21(s, 1H) | ESI+ 351(100) |
| 155 |  C16H20N4O2S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-400 1.17-1.46(m, 5H), 1.82-1.86(m, 5H), 2.13(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.48-2.57(m, 1H), 7.17(s, 1H), 12.03(s, 1H), 12.15(s, 1H) | ESI+ 365(100) |
| 156 |  C28H27N5O4S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-400 1.51-1.95(m, 8H), 2.42(s, 3H), 3.80(s, 2H), 5.15(br, 1H), 7.09(d, 1H, J=7.9Hz), 7.18(s, 1H), 7.32(t, 1H, J=7.9Hz), 7.50-7.62(m, 3H), 7.89(d, 1H, J=8.4Hz), 7.78(s, 1H), 7.98(d, 2H, J=8.3Hz), 10.25(s, 1H), 11.51(s, 1H), 12.53(s, 1H) | ESI+ 562(100) |

【0126】

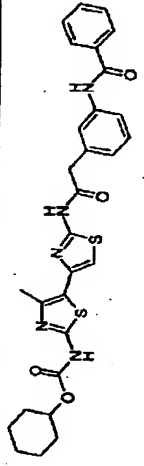
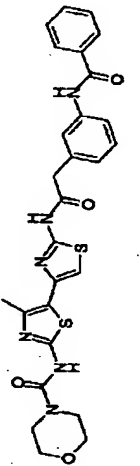
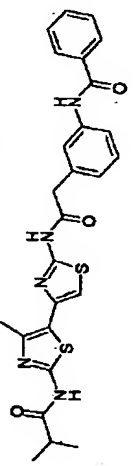
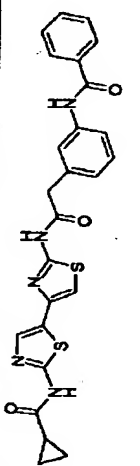
【表40】

(62)

121

122

表 40

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 収率 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 157 |  C29H29N5O4S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 1.18-1.56(m, 6H), 1.66-1.77(m, 2H), 1.83-1.94(m, 2H), 2.43(s, 3H), 3.80(s, 2H), 4.70(br, 1H), 7.10(d, 1H, J=7.7Hz), 7.19(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.7Hz), 7.51- 7.60(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=8.5Hz), 7.80(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=8.5Hz), 10.28(s, 1H), 11.59(s, 1H), 1 | ESI+ 576(100) |
| 158 |  C27H28N6O4S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 2.43(s, 3H), 3.45-3.64(m, 8H), 3.80(s, 2H), 7.10(d, 1H, J=7.7Hz), 7.14(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=8.1Hz), 7.51- 7.62(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=8.5Hz), 7.80(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=8.5Hz), 10.28(s, 1H), 10.90(s, 1H), 12.56(s, 1H) | ESI+ 583(10) |
| 159 |  C26H25N5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-400 1.12(d, 8H, J=6.6Hz), 2.47(s, 3H), 2.67-2.76(m, 1H), 3.80(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.6Hz), 7.20(s, 1H), 7.32(t, 1H, J=7.85Hz), 7.51-7.61(m, 3H), 7.69(d, 1H, J=7.6Hz), 7.79(s, 1H), 7.95(d, 3H, J=7.9Hz), 10.25(s, 1H), 11.98(s, 1H), 12.55(s, 1H) | ESI+ 520(100) |
| 160 |  C25H21N5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 0.87-0.95(m, 4H), 1.94-2.00(m, 1H), 3.78(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.6Hz), 7.31(t, 1H, J=7.9Hz), 7.41(s, 1H), 7.50-7.61(m, 3H), 7.69(d, 1H, J=8.1Hz), 7.78(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.6Hz), 10.24(s, 1H), 12.39(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 504(100) |

【0127】

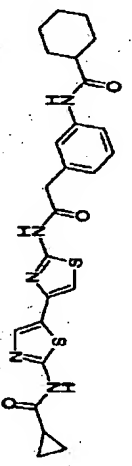
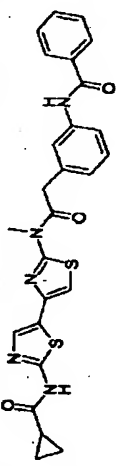
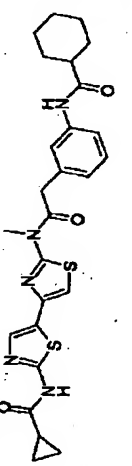
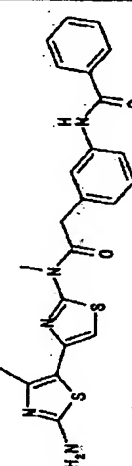
【表41】

(63)

123

124

表 41

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 161 |  C25H27N5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 0.88-0.98(m, 4H), 1.14-1.47(m, 5H), 1.62-1.83(m, 5H), 1.94-2.01(m, 1H), 2.28-2.36(m, 1H), 3.74(s, 2H), 6.99(d, 1H, J=7.7Hz), 7.23(t, 1H, J=7.7Hz), 7.41(s, 1H), 7.50(d, 1H, J=7.7Hz), 7.61(s, 1H), 7.82(s, 1H), 9.78(s, 1H), 12.40(s, 1H), 12.58(s, 1H) | ESI+ 510(100) |
| 162 |  C26H23N5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 0.86-0.89(m, 4H), 1.93-2.01(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.16(s, 2H), 7.05(d, 1H, J=7.6Hz), 7.35(t, 1H, J=7.6Hz), 7.47(s, 1H), 7.49-7.63(m, 3H), 7.72(d, 1H, J=7.6Hz), 7.74(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=7.8Hz), 10.29(s, 1H), 12.45(s, 1H) | ESI+ 518(100) |
| 163 |  C26H29N5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 0.83(m, 4H), 1.14-1.48(m, 5H), 1.59-1.99(m, 6H), 2.28- 2.38(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.10(s, 2H), 6.95(d, 1H, J=7.8Hz), 7.26(t, 1H, J=7.8Hz), 7.44(s, 1H), 7.53(d, 1H, J=7.8Hz), 7.55(s, 1H), 7.85(s, 1H), 9.81(s, 1H), 12.45(s, 1H) | ESI+ 524(100) |
| 164 |  C23H21N5O2S2 | >90 結晶 219-221 dec. | DMSO-d6-400 2.32(s, 3H), 3.74(s, 3H), 4.13(s, 2H), 6.93(brs, 2H), 6.95(s, 1H), 7.02(d, 1H, J=7.7Hz), 7.35(t, 1H, J=7.7Hz), 7.50-7.59(m, 3H), 7.71(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.93- 7.96(m, 2H), 10.22(brs, 1H) | ESI+ 484(100) |

【0128】

【表 42】

表 42

| 實施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / (%) | 融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|------------------|------------------|--------------|--|------------------|
| 165 | C27H25N5O3S2 | >90 結晶 | 241-243 dec. | DMSO-d6-300 0.87-0.91(m, 4H), 1.91(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.75(s, 3H), 4.14(s, 2H), 7.02(d, 1H, J=7.4Hz), 7.23(s, 1H), 7.32(t, 1H, J=7.4Hz), 7.48-7.57(m, 3H), 7.68(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.92-7.95(m, 2H), 10.25(bre, 1H), 12.33(bre, 1H). | ESI+ 532(100) |
| 166 | C24H19N5O3S2 | >90 結晶 | 188-190 dec. | DMSO-d6-300 2.30(s, 3H), 3.75(s, 3H), 4.20(s, 2H), 6.93(s, 1H), 6.94(bre, 2H), 7.33-7.50(m, 3H), 7.46(m, 1H), 7.87- 7.97(m, 4H) | ESI+ 490(100) |
| 167 | C23H27N5O2S2 | >90 結晶 | 168-170 dec. | DMSO-d6-400 1.14-1.41(m, 5H), 1.65(m, 1H), 1.72-1.80(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.31(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.07(s, 2H), 6.92(bre, 2H), 6.95(m, 1H), 7.50(s, 1H, J=7.7Hz), 7.51(m, 1H), 7.53(s, 1H), 9.77(bre, 1H) | ESI+ 470(100) |
| 168 | C28H23N5O4S2 | >90 結晶 | 225-227 | DMSO-d6-300 0.87-0.91(m, 4H), 1.91(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.23(s, 2H), 7.24(s, 1H), 7.35-7.37(m, 3H), 7.50(m, 1H), 7.86-7.98(m, 4H), 12.33(bre, 1H) | ESI+ 558(100) |

【 0 1 2 9 】

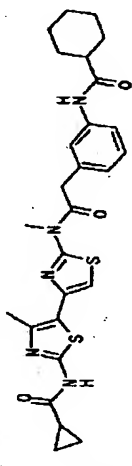
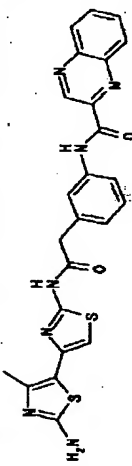
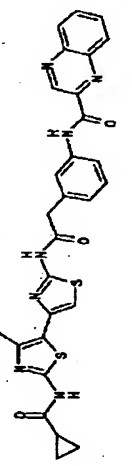
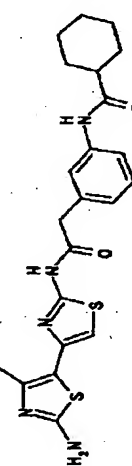
【表 4 3】

(65)

127

128

表 43

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 169 |  C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.87-0.91(m, 4H), 1.14-1.41(m, 5H), 1.64(m, 1H), 1.72-1.79(m, 4H), 1.91(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.73(s, 3H), 4.08(s, 2H), 6.92(d, 1H, J=7.4Hz), 7.20-7.26(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.52(s, 1H), 9.78(brs, 1H), 12.32(brs, 1H) | ESI+ 538(100) |
| 170 |  C ₂₄ H ₁₉ N ₇ O ₂ S ₂ | >90 結晶 174.8 - 178.1 | DMSO-d ₆ -300 2.3(s, 3H), 3.8(s, 2H), 6.93(s, 1H), 6.95(s, 2H), 7.16(d, 1H, J=7.88Hz), 7.38(dd, 1H, J=7.98, 7.84Hz), 7.68(d, 1H, J=7.92Hz), 7.95(s, 1H), 8.01-8.04(m, 2H), 8.21-8.33(m, 3H), 9.55(s, 1H), 10.84(s, 1H), 12.47(s, 1H) | ESI+ 502(100) |
| 171 |  C ₂₈ H ₂₃ N ₇ O ₃ S ₂ | >90 結晶 196.3 - 199 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.91(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.49(s, 3H), 3.84(s, 2H), 7.16(d, 1H, J=7.64Hz), 7.2(s, 1H), 7.38(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.95(d, 1H, J=8.18Hz), 7.95(s, 1H), 8.01-8.03(m, 2H), 8.22-8.24(m, 2H), 8.29-8.32(m, 2H), 9.55(s, 1H), 10.82(s, 1H), 12.31(s, 1H), 12 | ESI+ 570(100) |
| 172 |  C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 1.16-1.42(m, 5H), 1.66-1.79(m, 5H), 2.29(s, 3H), 2.31(br, 1H), 3.72(s, 1H), 6.91(s, 2H), 6.93(s, 1H), 6.98(d, 1H, J=7.58Hz), 7.22(dd, 1H, J=7.82, 7.8Hz), 7.48(d, 1H, J=8.36Hz), 7.6(s, 1H), 9.77(s, 1H), 12.99(s, 1H) | ESI+ 456(100) |

[0130]

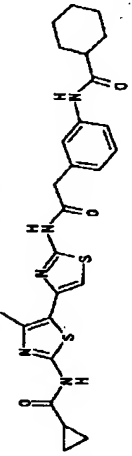
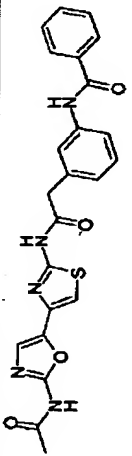
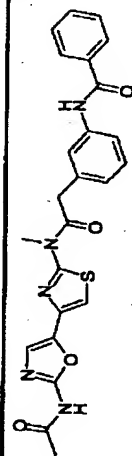
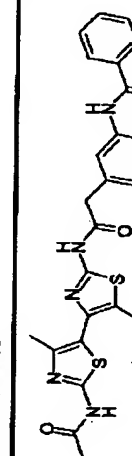
[表 44]

(66)

129

130

表 44

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 収率 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR(δ) ppm | MS |
|-----------|---|---------------------|--|------------------|
| 173 |  C26H29N5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 0.89-0.9(m, 4H), 1.16-1.42(m, 5H), 1.66-1.79(m, 5H), 1.93(br, 1H), 2.29(s, 3H), 2.32(br, 1H), 3.73(s, 1H), 6.88(d, 1H, J=7.56Hz), 7.19(s, 1H), 7.22(dd, 1H, J=7.92, 7.8Hz), 7.48(d, 1H, J=8.36Hz), 7.6(s, 1H), 9.77(s, 1H), 12.31(s, 1H), 12.5(s, 1H) | ESI+ 524(100) |
| 174 |  C23H19N5O4S | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 2.12(s, 3H), 3.79(s, 2H), 7.1(d, 1H, J=7.7Hz), 7.25(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.83(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=7.9Hz), 7.80(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=8.6Hz), 10.28(s, 1H), 11.30(s, 1H), 12.72(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.27(s, 1H) | ESI+ 462(100) |
| 175 |  C24H21N5O4S | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 2.11(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.16(s, 2H), 7.04(d, 1H, J=8.1Hz), 7.31-7.36(m, 3H), 7.49-7.63(m, 3H), 7.71(d, 1H, J=7.9Hz), 7.74(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=8.6Hz), 10.27(s, 1H), 11.27(s, 1H) | ESI+ 476(100) |
| 176 |  C25H23N5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.29(s, 3H), 3.76(s, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.9Hz), 7.32(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51- 7.62(m, 3H), 7.70(d, 1H, J=7.9Hz), 7.78(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=8.9Hz), 10.28(s, 1H), 12.10(s, 1H), 12.39(s, 1H) | ESI+ 506(100) |

【0131】

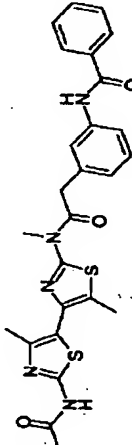
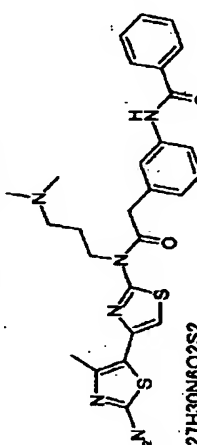
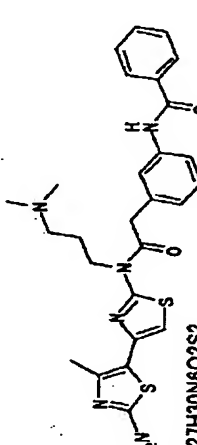
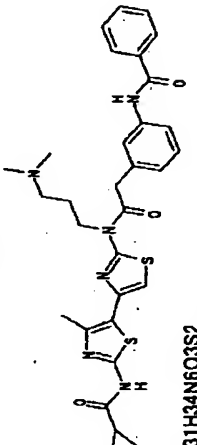
【表45】

(67)

131

132

表 45

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 177 |  C26H25N5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.31(s, 3H), 3.69(s, 3H), 4.13(s, 2H), 7.04(d, 1H, J=7.7Hz), 7.34(t, 1H, J=7.7Hz), 7.51-7.63(m, 3H), 7.72(d, 1H, J=7.7Hz), 7.73(s, 1H), 7.87(d, 2H, J=9.5Hz), 10.28(s, 1H), 12.09(s, 1H) | ESI+ 520(100) |
| 178 |  C27H30N6O2S2 | >90 結晶 | DMSO-d6-400 1.85-1.87(m, 2H), 2.17(s, 6H), 2.30-2.32(m, 2H), 2.31(s, 3H), 4.11(s, 2H), 4.20-4.22(m, 2H), 6.93(brs, 2H), 6.95(s, 1H), 7.03(d, 1H, J=7.5Hz), 7.33(t, 1H, J=7.5Hz), 7.50-7.58(m, 3H), 7.70(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.94-7.95(m, 2H), 10.25(brs, 1H) | ESI+ 535(100) |
| 179 |  C27H30N6O2S2 | >90 結晶 180 - 182 | DMSO-d6-400 1.85-1.87(m, 2H), 2.17(s, 6H), 2.30-2.32(m, 2H), 2.31(s, 3H), 4.11(s, 2H), 4.20-4.22(m, 2H), 6.93(brs, 2H), 6.95(s, 1H), 7.03(d, 1H, J=7.5Hz), 7.33(t, 1H, J=7.5Hz), 7.50-7.58(m, 3H), 7.70(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.94-7.95(m, 2H), 10.25(brs, 1H) | ESI+ 535(100) |
| 180 |  C31H34N6O3S2 | >90 結晶 167 - 171 | DMSO-d6-300 0.87-0.91(m, 4H), 1.88-1.91(m, 3H), 2.15(s, 6H), 2.25- 2.31(m, 2H), 2.47(s, 3H), 4.19(s, 2H), 4.21-4.24(m, 2H), 7.03(d, 1H, J=7.5Hz), 7.23(s, 1H), 7.32(t, 1H, J=7.5Hz), 7.48-7.58(m, 3H), 7.69(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.91- 7.95(m, 2H), 10.25(brs, 1H), 12.31(brs) | ESI+ 603(100) |

【0132】

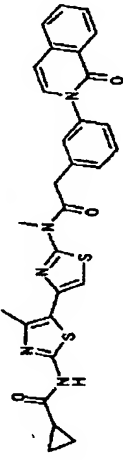
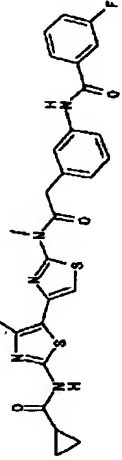
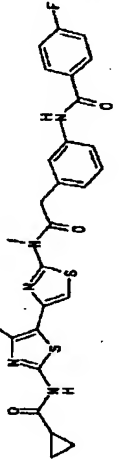
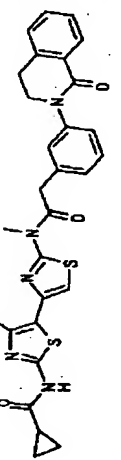
【表 46】

(68)

133

134

表 46

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 181 |  C29H25N5O3S2 | >90 結晶 >250 | DMSO-d6-300 0.88-0.92(m, 4H), 1.92(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.24(s, 2H), 6.73(d, 1H, J=7.7Hz), 7.25(s, 1H), 7.38- 7.56(m, 6H), 7.74(s, 1H), 7.77(m, 1H), 8.26(d, 1H, J=8.0Hz), 12.34(brs, 1H) | ESI+ 556(100) |
| 182 |  C27H24FN5O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.48(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.16(s, 2H), 7(d, 1H, J=7.68Hz), 7.25(s, 1H), 7.35(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.38-7.42(m, 1H), 7.56-7.65(m, 1H), 7.78-7.83(m, 4H), 10.33(s, 1H), 12.35(m, 1H) | ESI+ 550(100) |
| 183 |  C27H24FN5O3S2 | >90 結晶 190.5 - 192.4 | DMSO-d6-300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.48(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.15(s, 2H), 7(d, 1H, J=7.68Hz), 7.25(s, 1H), 7.33- 7.38(m, 3H), 7.68-7.7(m, 2H), 8.01-8.06(m, 2H), 10.28(s, 1H), 12.34(s, 1H) | ESI+ 550(100) |
| 184 |  C29H27N5O3S2 | >90 結晶 249-251 dec. | DMSO-d6-300 0.88-0.91(m, 4H), 1.92(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.12(t, 2H, J=6.6Hz), 3.77(s, 3H), 3.95(t, 2H, J=6.6Hz), 4.17(s, 2H), 7.17(d, 1H, J=7.3Hz), 7.23(s, 1H), 7.34-7.40(m, 5H), 7.50(m, 1H), 7.93(d, 1H, J=8.0Hz), 12.33(brs, 1H) | ESI+ 558(100) |

【0133】

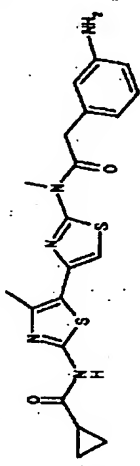
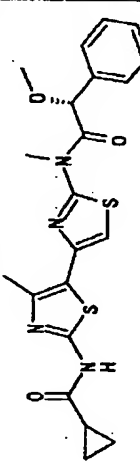
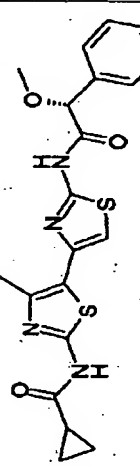
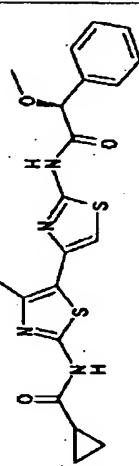
【表 47】

(69)

135

136

表 47

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / (%) | 融点 (°C) | ¹ H NMR(δ) ppm | MS |
|-----------|---|------------------|------------|---|------------------|
| 185 |  C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 | >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.47(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.84(s, 2H), 5.06(s, 2H), 6.42-6.48(m, 3H), 6.92- 7.02(m, 1H), 7.24(s, 1H), 12.34(s, 1H) | ESI+ 428(100) |
| 186 |  C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 結晶 | 201.4 dec. | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.46(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.81(s, 3H), 5.66(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.46-7.61(m, 5H), 12.31(s, 1H) | ESI+ 443(100) |
| 187 |  C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 結晶 | 212 dec. | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.46(s, 3H), 3.34(s, 3H), 5.05(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.34-7.52(m, 5H), 12.33(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 429(100) |
| 188 |  C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ | >90 結晶 | 215.9 dec. | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.46(s, 3H), 3.34(s, 3H), 5.05(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.34-7.52(m, 5H), 12.33(s, 1H), 12.54(s, 1H) | ESI+ 429(100) |

【0134】

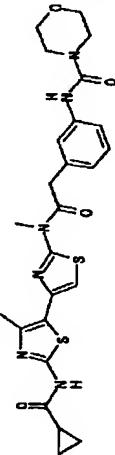
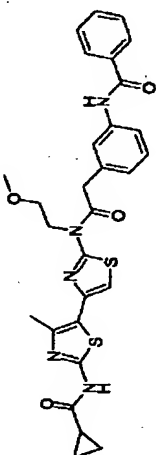
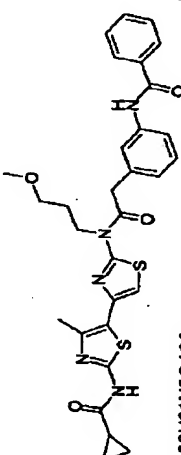
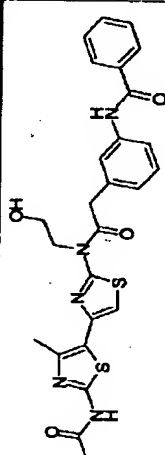
【表48】

(70)

137

138

表 48

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 189 |  C25H28N6O4S2 | >90 結晶 221.8 - 223.3 | DMSO-d6-300 0.89-0.98(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.48(s, 3H), 3.29-3.31(m, 4H), 3.58-3.6(m, 4H), 3.73(s, 3H), 4.07(s, 2H), 6.84(d, 1H, J=7.68Hz), 7.13(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.25(s, 1H), 7.43-7.47(m, 2H), 8.52(s, 1H), 12.33(s, 1H) | ESI+ 541(100) |
| 190 |  C29H28N6O5S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 0.85-0.98(m, 4H), 1.88-1.97(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.75(t, 2H, J=5.35Hz), 4.22(s, 2H), 4.47(t, 2H, J=5.35Hz), 7.01(d, 1H, J=7.7Hz), 7.28(s, 1H), 7.34(t, 1H, J=7.7Hz), 7.51-7.63(m, 3H), 7.71(s, 1H), 7.73(d, 1H, J=7.7Hz), 7.96(d, 2H, J=8.4Hz), 10 | ESI+ 578(100) |
| 191 |  C30H31N6O5S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 0.84-0.96(m, 4H), 1.88-2.08(m, 3H), 2.49(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.45(t, 2H, J=5.9Hz), 4.16(s, 2H), 4.30(t, 2H, J=5.9Hz), 7.05(d, 1H, J=8.0Hz), 7.28(s, 1H), 7.35(t, 1H, J=8.0Hz), 7.51-7.61(m, 3H), 7.74(d, 1H, J=8.0Hz), 7.78(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=8.5Hz), 10.2 | ESI+ 590(100) |
| 192 |  C26H25N6O4S2 | >90 結晶 >155 dec. | DMSO-d6-300 2.14(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.85(s, 2H, J=5.5Hz), 4.28(s, 2H), 4.36(t, 2H, J=5.5Hz), 5.17(t, 1H, J=5.5Hz), 7.02(d, 1H, J=7.9Hz), 7.28(s, 1H), 7.34(t, 1H, J=7.9Hz), 7.51-7.63(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.73(d, 1H, J=7.9Hz), 7.97(d, 2H, J=8.8Hz), 10.28(s, 1H), 12.0 | ESI+ 536(100) |

[0135]

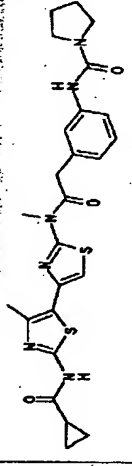
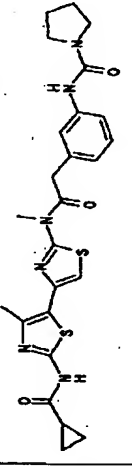
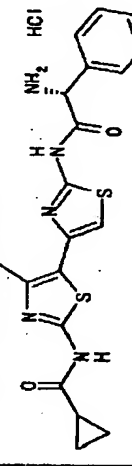
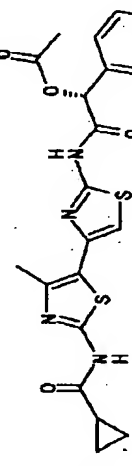
[表 49]

(71)

139

140

表 49

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 193 |  C25H28N6O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 0.89-0.9(m, 4H), 1.84(br, 4H), 1.93(br, 1H), 2.48(s, 3H), 3.35(br, 4H), 3.73(s, 3H), 4.06(s, 2H), 6.84(d, 1H), J=7.68Hz), 7.13(dd, 1H, J=7.88, 7.84Hz), 7.25(s, 1H), 7.43-7.47(m, 2H), 8.09(s, 1H), 12.31(s, 1H) | ESI+ 525(100) |
| 194 |  C27H25N5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.47(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.66(s, 2H), 7.01-7.23(m, 10H), 12.31(br, 1H) | ESI+ 532(100) |
| 195 |  C19H20ClN5O2S2 | >90 結晶 214.3 - 215.8 | DMSO-d6-400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.45(s, 3H), 5.28(br, 1H), 7.30(s, 1H), 7.47-7.60(m, 5H), 8.91(br, 1H), 12.31(s, 1H), 13.01(s, 1H) | ESI+ 414(100) |
| 196 |  C21H20N4O4S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.16(s, 3H), 2.45(s, 3H), 5.09(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.42-7.44(m, 3H), 7.54- 7.56(m, 2H), 12.29(s, 1H), 12.82(s, 1H) | ESI+ 457(100) |

【0136】

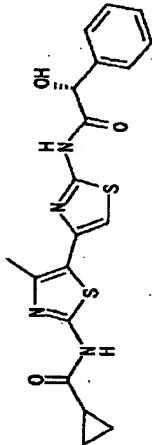
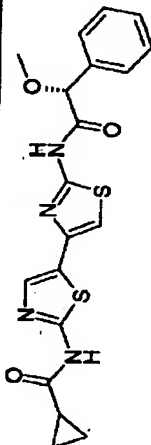
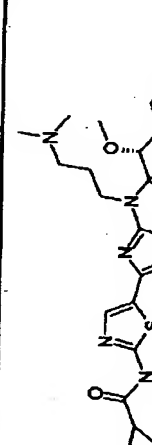
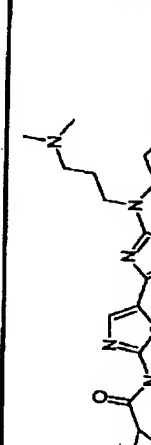
【表50】

(72)

141

142

表 50

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|-------------------------------|--|------------------|
| 197 |  C19H18N4O3S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.46(s, 3H), 5.28(br, 1H), 6.26(br, 1H), 7.2(s, 1H), 7.38-7.4(m, 3H), 7.51-7.53(m, 2H), 12.29(s, 1H), 12.44(s, 1H) | ESI+ 415(100) |
| 198 |  C19H18N4O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 0.85-0.98(m, 4H), 1.91-2.02(m, 1H), 3.34(s, 3H), 5.06(s, 1H), 7.33-7.53(m, 6H), 7.83(s, 1H), 12.43(s, 1H), 12.61(s, 1H) | ESI+ 415(100) |
| 199 |  C24H29N5O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 0.85-0.97(m, 4H), 1.42-1.54(m, 1H), 1.72-1.84(m, 1H), 1.91-1.98(m, 1H), 2.15(s, 6H), 2.19-2.29(m, 2H), 3.36(s, 3H), 3.99-4.27(m, 2H), 5.60(s, 1H), 7.35- 7.49(m, 5H), 7.52(s, 1H), 7.84(s, 1H), 12.42(s, 1H) | ESI+ 500(100) |
| 200 |  C23H27N5O3S2 | >90 結晶 198.2-200.2 dec. | DMSO-d6-300 0.86-0.97(m, 4H), 1.79-2.01(m, 3H), 2.18(s, 6H), 2.25- 2.38(m, 2H), 4.18(s, 2H), 4.21-4.31(m, 2H), 7.25- 7.38(m, 5H), 7.46(s, 1H), 7.84(s, 1H), 12.42(s, 1H) | ESI+ 470(100) |

【0137】

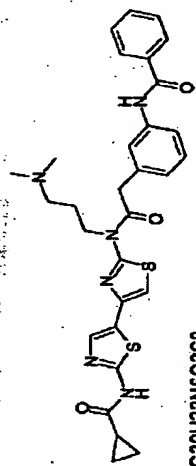
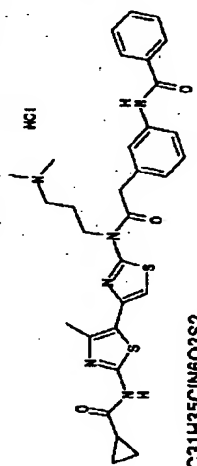
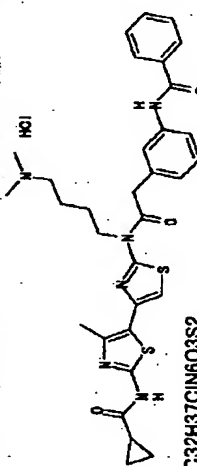
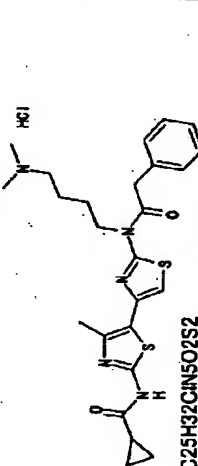
【表51】

(73)

143

144

表 51

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 201 |  C30H32N6O3S2 | >90 結晶 215.1 - 217.5 | DMSO-d6-400 0.87-0.96(m, 4H), 1.83-2.0(m, 3H), 2.18(s, 6H), 2.28-2.36(m, 2H), 4.19(s, 2H), 4.21-4.3(m, 2H), 7.04(d, 1H, J=7.9Hz), 7.33(t, 1H, J=7.9Hz), 7.46(s, 1H), 7.50(s, 3H), 7.72(d, 1H, J=7.9Hz), 7.74(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.85(d, 2H, J=7.4Hz), 10.25(s, 1H), 12.38(s) | ESI+ 598(100) |
| 202 |  C31H35ClN6O3S2 | >90 結晶 157 - 162 | DMSO-d6-300 0.88-0.91(m, 4H), 1.75-2.0(m, 1H), 2.18(br, 2H), 2.49(br, 3H), 2.76(s, 3H), 2.78(s, 3H), 3.2(br, 2H), 4.18(br, 2H), 4.3(br, 2H), 7.09(d, 1H, J=9Hz), 7.29-7.37(m, 2H), 7.52-7.59(m, 3H), 7.68(d, 1H, J=9Hz), 7.8(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=8Hz), 10.32(br, 1H) | ESI+ 603(100) |
| 203 |  C32H37ClN6O3S2 | >90 結晶 210 - 215 | DMSO-d6-300 0.88-0.92(m, 4H), 1.85-2.0(m, 4H), 1.95-2.0(m, 1H), 2.73(s, 3H), 2.75(s, 3H), 3.09(br, 2H), 4.17(s, 2H), 4.26(br, 2H), 7.08(d, 1H, J=8Hz), 7.28(s, 1H), 7.35(t, 1H, J=7.5Hz), 7.5-7.59(m, 3H), 7.7(d, 1H, J=8Hz), 7.79(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=9Hz), 10.15(br, 1H), 10.32(s, 1H) | ESI+ 617(100) |
| 204 |  C25H32ClN5O2S2 | >90 結晶 188 - 191 | DMSO-d6-300 0.87-0.93(m, 4H), 1.78(br, 4H), 1.95-2.0(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.75(s, 3H), 3.09(br, 2H), 4.17(s, 2H), 4.25(br, 2H), 7.28(s, 1H), 7.28-7.39(m, 5H) | ESI+ 498(100) |

【0138】

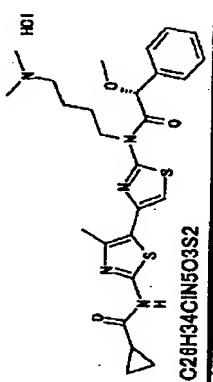
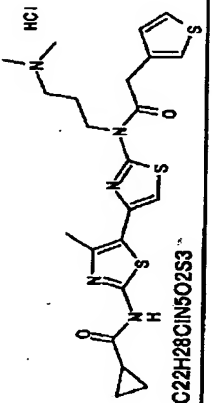
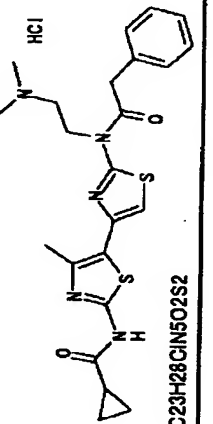
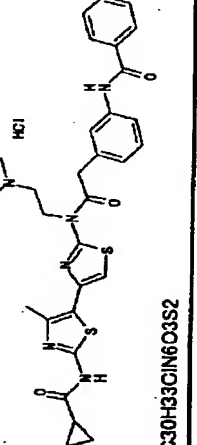
【表52】

(74)

145

146

表 52

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 205 |  C ₂₆ H ₃₄ ClN ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 167 - 189 | DMSO-d ₆ -300 0.86-0.92(m, 4H), 1.68(br, 2H), 1.95-2.0(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.73(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.9(br, 2H), 4.06(br, 2H), 5.59(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.4-7.48(m, 5H) | ESI+ 528(100) |
| 206 |  C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ S ₃ | >90 結晶 >250 | DMSO-d ₆ -300 0.88-0.93(m, 4H), 1.95-2.0(br, 1H), 2.27(br, 2H), 2.5(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.77(s, 3H), 3.18(br, 2H), 4.18(s, 2H), 4.29(br, 2H), 7.11(d, 1H, J=9Hz), 7.28(s, 1H), 7.43(br, 1H), 7.53(br, 1H) | ESI+ 490(100) |
| 207 |  C ₂₃ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >250 | DMSO-d ₆ -300 0.88-0.93(m, 4H), 1.93-5-2.0(br, 1H), 2.46(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.92(s, 3H), 3.5(br, 2H), 4.22(s, 2H), 4.65(br, 2H), 7.3(s, 1H), 7.36-7.37(m, 5H) | ESI+ 470(100) |
| 208 |  C ₃₀ H ₃₃ ClN ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 194.5 - 198 | DMSO-d ₆ -300 0.88-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.93(s, 3H), 3.5(br, 2H), 4.24(s, 2H), 4.66(br, 2H), 7.12(d, 1H, J=8Hz), 7.32-7.37(m, 2H), 7.36-7.37(m, 3H), 7.69(d, 1H, J=9Hz), 7.81(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=6Hz) | ESI+ 589(100) |

【0139】

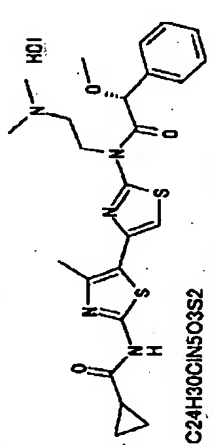
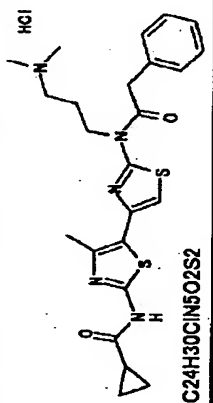
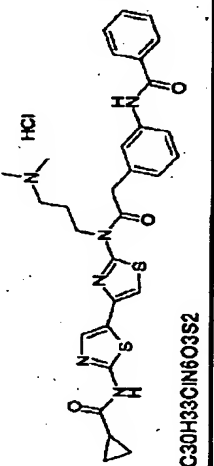
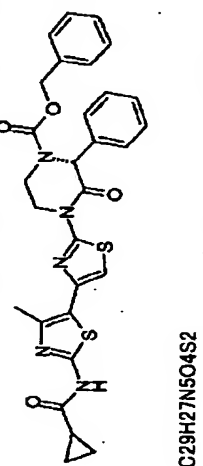
【表 53】

(75)

147

148

表 53

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 209 |  C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S ₂ | >80 結晶 97 - 102 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.92(m, 4H), 1.91-2.0(m, 1H), 2.5(s, 3H), 2.86(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.2-3.3(m, 2H), 3.35(s, 3H), 4.4-4.6(m, 2H), 5.72(s, 3H), 7.37(s, 1H), 7.42-7.45(m, 3H), 7.5-7.6(m, 2H) | ESI+ 500(100) |
| 210 |  C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >80 結晶 >250 | DMSO-d ₆ -300 0.88-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.14-2.25(m, 2H), 2.5(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.78(s, 3H), 3.13-3.25(m, 2H), 4.17(s, 2H), 4.25-4.35(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.32-7.37(m, 5H) | ESI+ 484(100) |
| 211 |  C ₃₀ H ₃₃ ClN ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 172-187 dec. | DMSO-d ₆ -400 0.86-0.98(m, 4H), 1.94-2.02(m, 1H), 2.11-2.23(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.8(s, 3H), 3.18-3.28(m, 2H), 4.18(s, 2H), 4.27-4.37(m, 2H), 7.08(d, 1H, J=7.9Hz), 7.35(t, 1H, J=7.9Hz), 7.47-7.61(m, 4H), 7.67(d, 1H, J=7.9Hz), 7.80(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.4) | ESI+ 589(100) |
| 212 |  C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₄ S ₂ | >80 アモルファス | CDCl ₃ -300 0.93-1.04(m, 2H), 1.16-1.3(m, 3H), 2.53(s, 3H), 3.68-3.80(m, 1H), 4.12-4.28(m, 2H), 4.44-4.62(m, 1H), 6.97(s, 1H), 7.27-7.48(m, 10H), 9.18(br, 1H) | ESI+ 574(100) |

[0140]

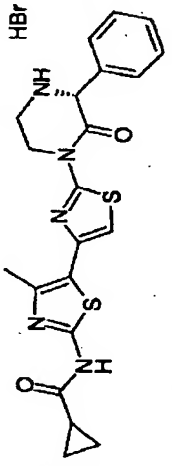
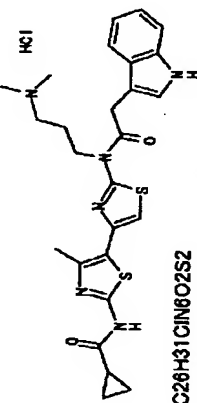
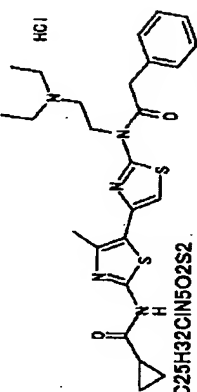
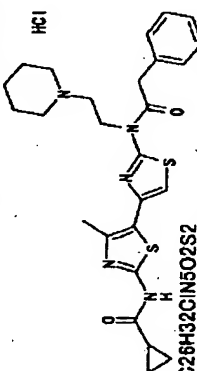
[表 54]

(76)

149

150

表 54

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|------------------------|---|------------------|
| 213 |  C ₂₁ H ₂₂ BrN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.86-1.00(m, 4H), 1.91-2.00(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.71-3.84(m, 2H), 4.43-4.59(m, 2H), 5.69(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.48-7.61(m, 5H), 9.81(br, 2H), 12.42(s, 1H) | ESI+ 440(100) |
| 214 |  C ₂₆ H ₃₁ CIN ₆ O ₂ S ₂ | >90 結晶 132 - 137 | DMSO-d ₆ -300 0.87-0.98(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.05-2.15(m, 2H), 2.5(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.74(s, 3H), 3.13-3.2(m, 2H), 4.22(s, 2H), 4.3-4.35(m, 2H), 7(t, 1H, J=6.75Hz), 7.1(t, 1H, J=7.5Hz), 7.28(s, 1H), 7.37-7.39(m, 2H), 7.58(d, 1H, J=9Hz) | ESI+ 523(100) |
| 215 |  C ₂₅ H ₃₂ CIN ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.32(t, 6H, J=7.22Hz), 1.93(br, 1H), 2.47(s, 3H), 3.32(br, 4H), 3.44(br, 2H), 4.23(s, 2H), 4.62(br, 2H), 7.3-7.37(m, 6H), 7.51-7.53(m, 2H), 10.59(br, 1H), 12.34(s, 1H) | ESI+ 498(100) |
| 216 |  C ₂₆ H ₃₂ CIN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.42(br, 1H), 1.69-1.93(br, 6H), 2.48(s, 3H), 3.08(br, 2H), 3.44(br, 2H), 3.65(br, 2H), 4.22(s, 2H), 4.71(br, 2H), 7.31-7.37(m, 6H), 7.51-7.53(m, 2H), 10.28(br, 1H), 12.34(s, 1H) | ESI+ 510(100) |

【0141】

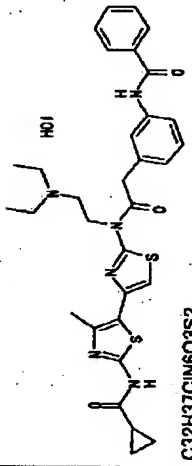
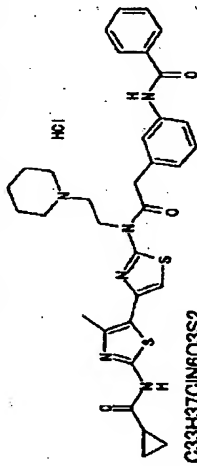
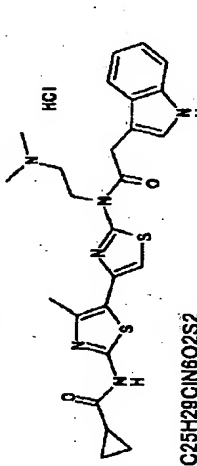
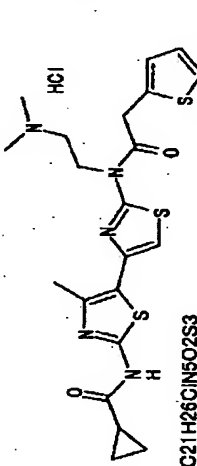
【表 55】

(77)

151

152

表 55

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR(δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 217 |  C32H37ClN6O3S2 | >90 結晶 212.3 - 214.3 | DMSO-d6-400 0.89-0.9(m, 4H), 1.32(t, 6H, J=7.22Hz), 1.93(br, 1H), 2.47(s, 3H), 3.32(br, 4H), 4.24(s, 2H), 4.89(br, 2H), 7.08(d, 1H, J=7.88Hz), 7.33-7.37(m, 2H), 7.53-7.88(m, 5H), 7.82(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.08Hz), 10.28(s, 1H), 12.34(s, 1H) | ESI+ 617(100) |
| 218 |  C33H37ClN6O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-400 0.89-0.9(m, 4H), 1.42(br, 1H), 1.69-1.93(br, 6H), 2.48(s, 3H), 3.08(br, 2H), 3.49(br, 2H), 3.59(br, 2H), 4.23(s, 2H), 4.71(br, 2H), 7.09(d, 1H, J=7.88Hz), 7.32- 7.37(m, 2H), 7.52-7.67(m, 5H), 7.83(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=7.08Hz), 10.28(s, 1H), 12.35(s, 1H) | ESI+ 628(100) |
| 219 |  C25H28ClN6O2S2 | >90 結晶 189 - 191 | DMSO-d6-300 0.88-0.98(m, 4H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.9(s, 3H), 2.91(s, 3H), 3.45(br, 2H), 4.26(s, 2H), 4.7(br, 2H), 6.99(t, 1H, J=7.5Hz), 7.09(t, 1H, J=8Hz), 7.28(s, 1H), 7.38(d, 1H, J=9Hz), 7.52(s, 1H), 7.61(d, 1H, J=9Hz) | ESI+ 509(100) |
| 220 |  C21H26ClN5O2S3 | >90 結晶 147 - 151 | DMSO-d6-300 0.88-0.98(m, 4H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.92(s, 3H), 3.5(br, 2H), 4.5(s, 2H), 4.85(br, 2H), 7.03(d, 1H, J=8Hz), 7.11(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.48(d, 1H, J=3Hz) | ESI+ 476(100) |

【0142】

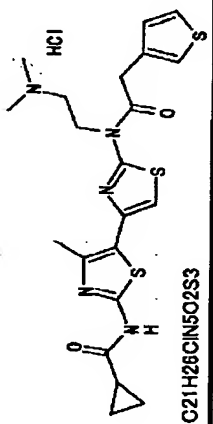
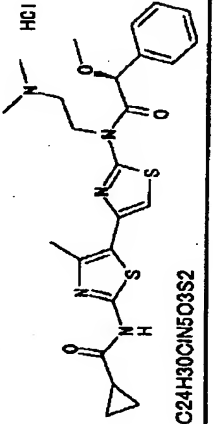
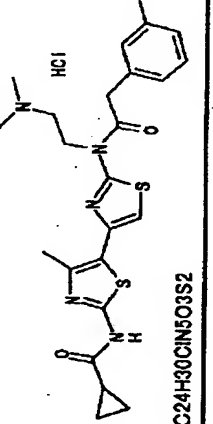
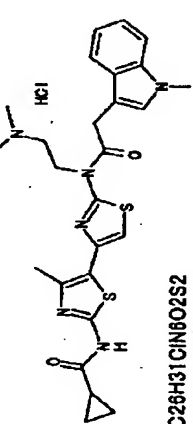
【表56】

(78)

153

154

表 56

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|------------------------|---|------------------|
| 221 |  C ₂₁ H ₂₅ ClN ₅ O ₂ S ₃ | >90 結晶 150 - 155 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.9-2(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.9(s, 3H), 2.92(s, 3H), 3.46(br, 2H), 4.3(s, 2H), 4.65(br, 2H), 7.12(d, 1H, J=6Hz), 7.31(s, 1H), 7.49-7.54(m, 2H) | ESI+ 476(100) |
| 222 |  C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 98 - 99 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.87(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.15-3.3(m, 2H), 3.36(s, 3H), 4.5-4.6(m, 2H), 5.72(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.42-7.45(m, 3H), 7.54-7.58(m, 2H) | ESI+ 500(100) |
| 223 |  C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 218 - 222 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.9(s, 3H), 2.92(s, 3H), 3.49(br, 2H), 3.73(s, 3H), 4.18(s, 2H), 4.64(br, 2H), 6.85-6.97(m, 3H), 7.24-7.31(m, 2H) | ESI+ 500(100) |
| 224 |  C ₂₆ H ₃₁ ClN ₆ O ₂ S ₂ | >90 結晶 188 - 190 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.9(s, 3H), 2.92(s, 3H), 3.48(br, 2H), 3.78(s, 3H), 4.27(s, 2H), 4.65-4.65(m, 2H), 7.04(t, 1H, J=7.9Hz), 7.17(t, 1H, J=7.5Hz), 7.29(s, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.62(d, 1H, J=6Hz) | ESI+ 523(100) |

【0143】

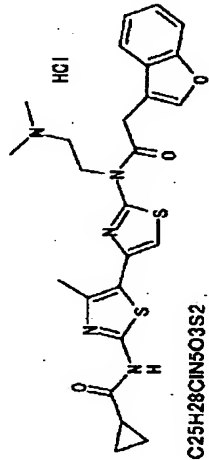
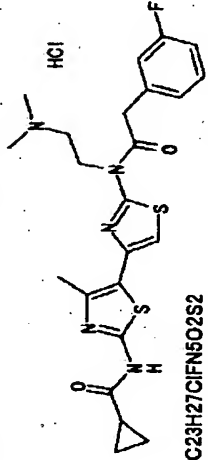
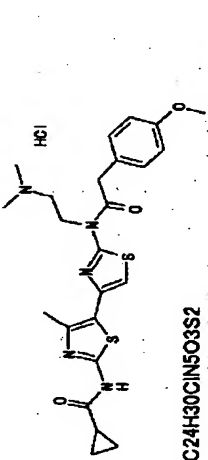
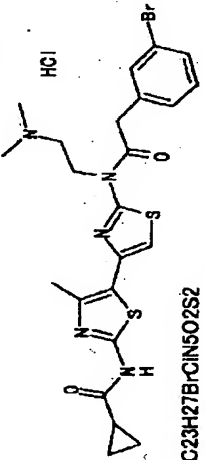
【表 57】

(79)

155

156

表 57

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 (%) | 性状 / 融点 (°C) | ¹ H NMR(δ) ppm | MS |
|-----------|---|-----------|--------------------|--|------------------|
| 225 |  C25H28ClN5O3S2 | >90 | 結晶 >250 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.93-1.96(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.58(br, 2H), 4.36(s, 2H), 4.7- 4.75(m, 2H), 7.26-7.36(m, 3H), 7.59(d, 1H, J=6Hz), 7.71(d, 1H, J=9Hz), 8.06(s, 1H) | ESI+ 510(100) |
| 226 |  C23H27ClFN5O2S2 | >90 | 結晶 248 - 251 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.93-1.96(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.54(br, 2H), 4.26(s, 2H), 4.6- 4.7(m, 2H), 7.14-7.21(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.39-7.42(m, 2H) | ESI+ 488(100) |
| 227 |  C24H30ClN5O3S2 | >90 | 結晶 214 - 219 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.83(s, 3H), 3.49(br, 2H), 3.75(s, 3H), 4.14(s, 2H), 4.62-4.66(m, 2H), 6.92(d, 2H, J=9Hz), 7.27- 7.3(m, 3H) | ESI+ 500(100) |
| 228 |  C23H27BrClN5O2S2 | >90 | 結晶 188 - 201 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.82(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.54(br, 2H), 4.26(s, 2H), 4.64- 4.68(m, 2H), 7.31-7.35(m, 3H), 7.49-7.51(m, 1H), 7.8(s, 1H) | ESI+ 548(100) |

[0144]

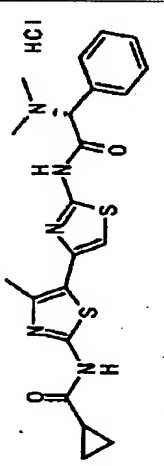
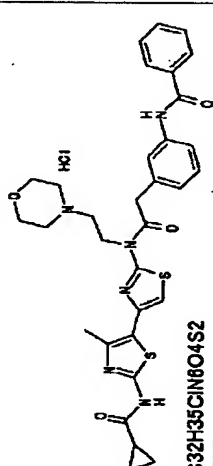
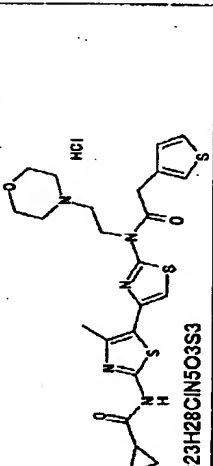
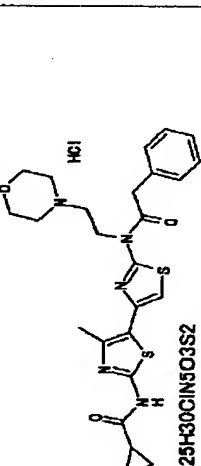
[表58]

(80)

157

158

表 58

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|---------------------|---|------------------|
| 229 |  C ₂₁ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.45(s, 3H), 2.99(br, 2H), 4.71(br, 1H), 7.34(s, 1H), 7.52-7.62(m, 5H), 10.83(br, 1H), 12.35(s, 1H), 12.88(s, 1H) | ESI+ 442(100) |
| 230 |  C ₃₂ H ₃₅ ClN ₆ O ₄ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 3.29(br, 2H), 3.54(br, 2H), 3.8-3.7(m, 2H), 3.8-3.8(m, 2H), 4.01-4.08(m, 2H), 4.24(s, 2H), 4.65-4.73(m, 2H), 7.13(d, 1H, J=9Hz), 7.32-7.37(m, 2H), 7.5-7.67(m, 3H), 7.76(d, 1H, J=33Hz), 7.81(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=9Hz) | ESI+ 631(100) |
| 231 |  C ₂₃ H ₂₈ ClN ₅ O ₃ S ₃ | >90 結晶 >230 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 3.28(br, 2H), 3.51(br, 2H), 3.62-3.66(m, 2H), 3.8-3.9(m, 2H), 4.01-4.1(m, 2H), 4.24(s, 2H), 4.65-4.75(m, 2H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.52-7.54(m, 2H) | ESI+ 518(100) |
| 232 |  C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >230 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 3.25- 3.3(m, 2H), 3.52-3.56(m, 2H), 3.63-3.68(m, 2H), 3.83- 3.88(m, 2H), 4-4.05(m, 2H), 4.23(s, 2H), 4.68-4.72(m, 2H), 7.31-7.38(m, 6H) | ESI+ 512(100) |

【0145】

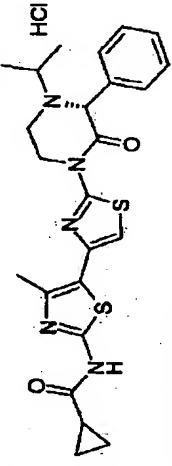
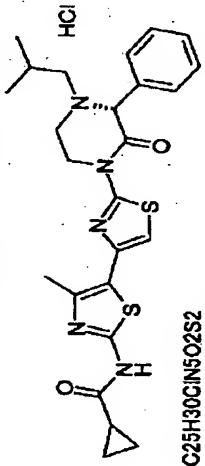
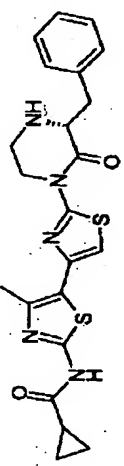
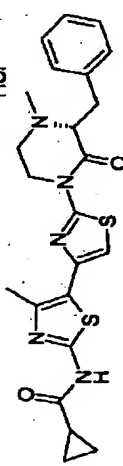
【表59】

(81)

159

160

表 59

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR(δ)ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 233 |  C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.91-1.32(m, 10H), 1.88-2.01(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.91-4.21(m, 4H), 4.55(br, 1H), 7.21-7.62(m, 8H), 12.39(s, 1H) | ESI+ 482(100) |
| 234 |  C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.91-1.32(m, 10H), 1.88-2.01(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.91-4.21(m, 4H), 4.55(br, 1H), 7.21-7.62(m, 8H), 12.39(s, 1H) | ESI+ 482(100) |
| 235 |  C ₂₂ H ₂₄ BrN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.84-0.99(m, 4H), 1.90-1.99(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.18(dd, 1H, J=8.4, 14.7Hz), 3.56(dd, 1H, J=5.1, 14.6Hz), 3.53-3.73(m, 2H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.44-4.55(m, 1H), 4.70(br, 1H), 7.29-7.47(m, 8H), 9.40(br, 1H), 9.61(br, 1H), 12.41(s, 1H) | |
| 236 |  C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.89-1.99(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.72-2.94(m, 2H), 3.33-3.44(m, 2H), 3.87-4.08(m, 2H), 4.36-4.52(m, 1H), 7.18-7.42(m, 8H), 12.40(s, 1H) | ESI+ 468(100) |

【0146】

【表60】

【0147】

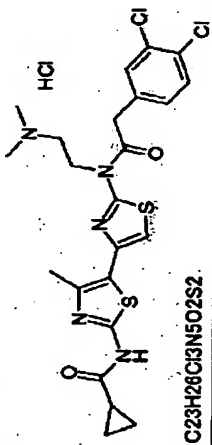
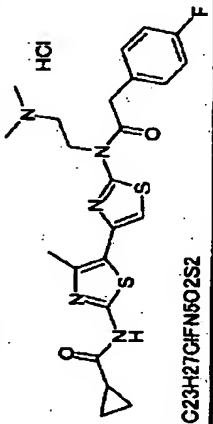
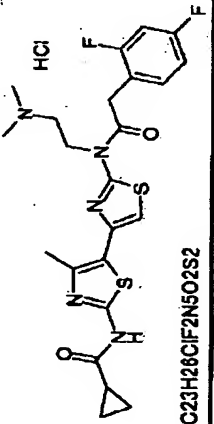
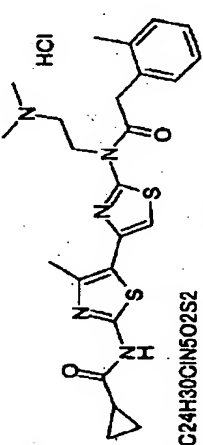
【表 6 1】

(83)

163

164

表 61

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) / ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 241 |  C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.86-0.97(m, 4H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.52-3.63(m, 2H), 4.28(s, 2H), 4.60-4.70(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.37(d, 1H, J=8.4Hz), 7.68(d, 1H, J=8.4Hz), 7.68(s, 1H), 10.57(br, 1H), 12.41(s, 1H) | ESI+ 538(100) |
| 242 |  C ₂₃ H ₂₇ CFN ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.84-0.97(m, 4H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.97(s, 3H), 3.50-3.58(m, 2H), 4.22(s, 2H), 4.61-4.68(m, 2H), 7.18-7.43(m, 5H), 10.37(br, 1H), 12.40(s, 1H) | ESI+ 488(100) |
| 243 |  C ₂₃ H ₂₆ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.86-0.98(m, 4H), 1.9-1.98(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.54-3.63(m, 2H), 4.28(s, 2H), 4.64- 4.75(m, 2H), 7.09-7.51(m, 4H), 10.32(br, 1H), 12.4(s, 1H) | ESI+ 506(100) |
| 244 |  C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.97(m, 4H), 1.90-2.01(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.97(s, 3H), 3.50-3.60(m, 2H), 4.22(s, 2H), 4.61-4.74(m, 2H), 7.17-7.26(m, 4H), 7.33(s, 1H), 10.50(br, 1H), 12.41(s, 1H) | ESI+ 484(100) |

【0148】

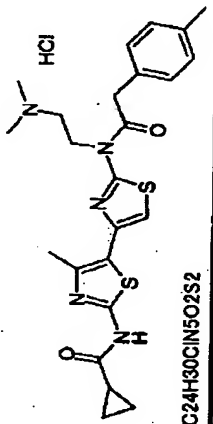
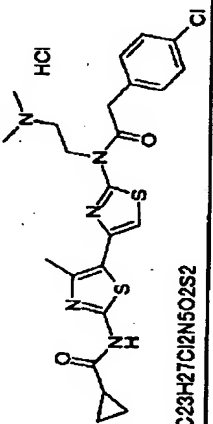
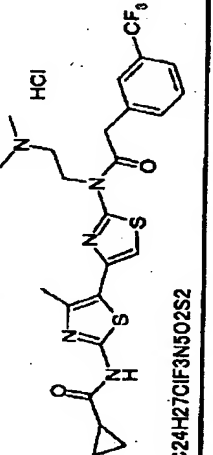
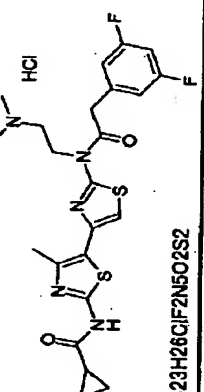
【表 6 2】

(84)

165

166

表 62

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR(δ)ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|---|------------------|
| 245 |  C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.84-0.96(m, 4H), 1.90-1.99(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.44-3.53(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.57-4.66(m, 2H), 7.18(d, 2H, J=8.1Hz), 7.24(d, 2H, J=8.1Hz), 7.32(s, 1H), 10.38(br, 1H), 12.40(s, 1H) | ESI+ 484(100) |
| 246 |  C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.86-0.96(m, 4H), 1.85-1.99(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.44-3.56(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.55-4.66(m, 2H), 7.26-7.47(m, 5H), 10.31(br, 1H), 12.38(s, 1H) | ESI+ 504(100) |
| 247 |  C ₂₄ H ₂₇ ClF ₃ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.86-0.96(m, 4H), 1.85-1.99(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.97(s, 3H), 3.53-3.65(m, 2H), 4.37(s, 2H), 4.61-4.75(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.59-7.69(m, 3H), 7.75(2, 1H), 10.61(br, 1H), 12.39(s, 1H) | ESI+ 538(100) |
| 248 |  C ₂₃ H ₂₆ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.86-0.96(m, 4H), 1.90-1.99(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.96(s, 3H), 3.53-3.65(m, 2H), 4.29(s, 2H), 4.57-4.68(m, 2H), 7.10-7.21(m, 3H), 7.22(s, 1H), 10.51(br, 1H), 12.39(s, 1H) | ESI+ 508(100) |

[0149]

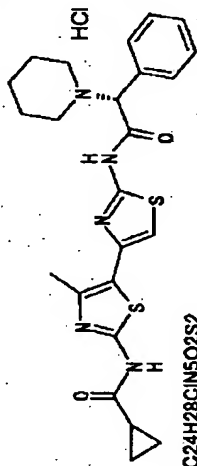
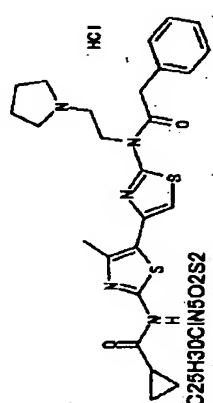
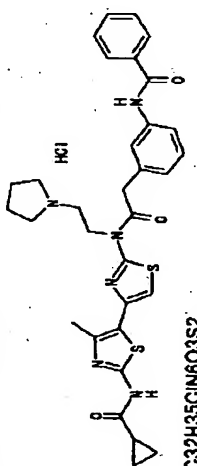
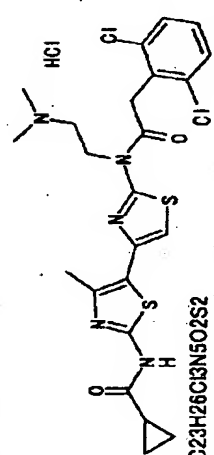
[表 63]

(85)

167

168

表 63

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 収率 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR(δ)ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|-------------------------------|
| 249 |  C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.46(br, 1H), 1.81(br, 6H), 2.45(s, 3H), 2.85(br, 2H), 3.12(br, 1H), 3.52(br, 1H), 5.35(br, 1H), 7.33(s, 1H), 7.52-7.63(m, 5H), 10.46(br, 1H), 12.25(s, 1H), 13.28(s, 1H) | ESI+ 482(100) |
| 250 |  C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.92(br, 5H), 3.21(br, 3H), 2.47(s, 3H), 3.27(br, 1H), 4.2(s, 1H), 4.3(br, 1H), 4.63(br, 1H), 7.07- 7.07(s, 1H), 7.25-7.39(m, 5H) | ESI+ 498(100) |
| 251 |  C ₃₂ H ₃₅ ClN ₆ O ₃ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.92(br, 5H), 3.21(br, 3H), 2.47(s, 3H), 3.27(br, 1H), 4.2(s, 1H), 4.3(br, 1H), 4.63(br, 1H), 7.07- 7.13(m, 2H), 7.15(s, 1H), 7.25-7.39(m, 2H), 7.51-7.63(m, 4H), 10.46(br, 1H), 10.23(s, 1H), 10.28(s, 1H) | ESI+ 615(100) |
| 252 |  C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.51(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.62(br, 2H), 4.54(s, 2H), 4.81(br, 2H), 7.35(s, 1H), 7.41-7.44(m, 1H), 7.55(d, 2H, J=8.43Hz), 10.28(s, 1H), 12.34(s, 1H) | ESI+ 538(100), 540(100) |

【0150】

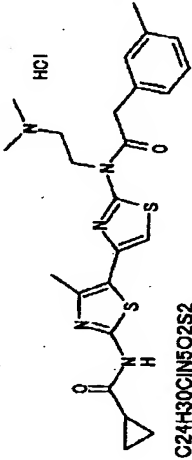
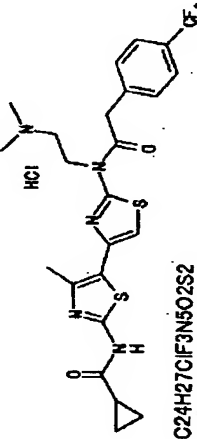
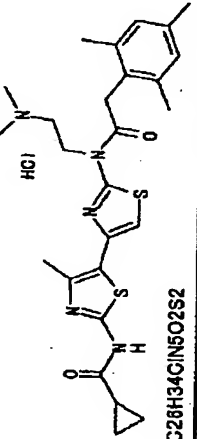
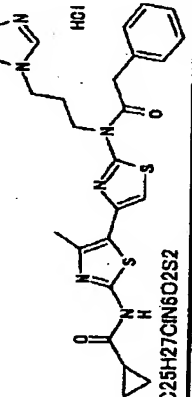
【表64】

(86)

169

170

表 64

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|---|------------------|
| 253 |  C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.31(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.51(br, 2H), 4.15(s, 2H), 4.63(br, 2H), 7.11- 7.16(m, 3H), 7.24-7.26(m, 1H), 7.3(s, 1H), 10.48(s, 1H), 12.36(s, 1H) | ESI+ 484(100) |
| 254 |  C ₂₄ H ₂₇ ClF ₃ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.31(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.96(s, 3H), 4.38(s, 2H), 4.63(br, 2H), 7.31(s, 1H), 7.58(br, 2H), 7.73(br, 2H), 10.55(br, 1H), 12.36(br, 1H) | ESI+ 538(100) |
| 255 |  C ₂₈ H ₃₄ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.17(s, 6H), 2.23(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.48(s, 2H), 4.63(br, 2H), 6.86(s, 1H), 7.39(s, 1H), 10.55(br, 1H), 12.36(br, 1H) | ESI+ 512(100) |
| 256 |  C ₂₅ H ₂₇ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.39(br, 2H), 2.45(s, 3H), 4.12(s, 2H), 4.45(br, 2H), 7.26-7.35(m, 6H), 7.75(s, 1H), 7.86(s, 1H), 9.18(s, 1H), 12.32(br, 1H) | ESI+ 507(100) |

【0151】

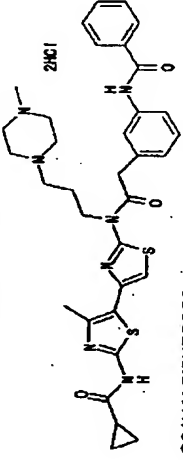
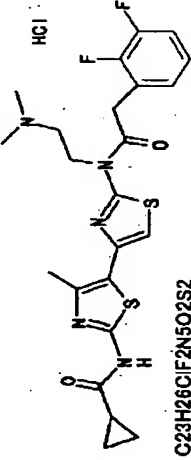
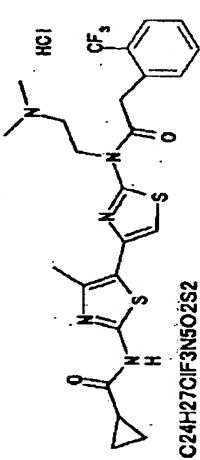
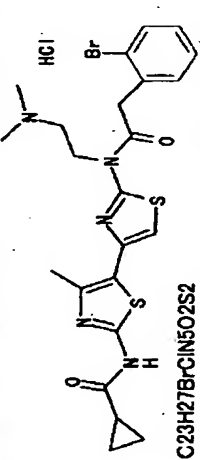
【表 65】

(87)

171

172

表 65

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) / ppm | MS |
|-----------|---|--------------------------------|--|------------------|
| 257 |  C34H41Cl2N7O3S2 | >90 アモルファス 208.5 - 219.5 | DMSO-d6-300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.27(br, 2H), 2.5(s, 3H), 2.82(s, 3H), 3.2-3.34(m, 2H), 3.34-3.5(m, 4H), 3.65-3.7(m, 4H), 4.16(s, 2H), 4.3-4.35(m, 2H), 7.09(d, 1H, J=6Hz), 7.29-7.37(m, 2H), 7.5-7.68(m, 3H), 7.74(d, 1H, J=24Hz), 7.85(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=9Hz) | ESI+ 658(100) |
| 258 |  C23H26ClF2N5O2S2 | >90 結晶 >250 | DMSO-d6-300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.57(br, 2H), 4.39(s, 2H), 4.67-4.72(m, 2H), 7.22-7.23(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.34(s, 1H) | ESI+ 508(100) |
| 259 |  C24H27ClF3N5O2S2 | >90 結晶 >250 | DMSO-d6-300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.53(br, 2H), 4.4(s, 2H), 4.72(br, 2H), 7.32(s, 1H), 7.55-7.58(m, 2H), 7.68-7.77(m, 2H) | ESI+ 538(100) |
| 260 |  C23H27BrClN5O2S2 | >90 結晶 >250 | DMSO-d6-300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.96(s, 3H), 3.57(br, 2H), 4.37(s, 2H), 4.7-4.75(m, 2H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.66(d, 1H, J=9Hz) | ESI+ 550(100) |

【0152】

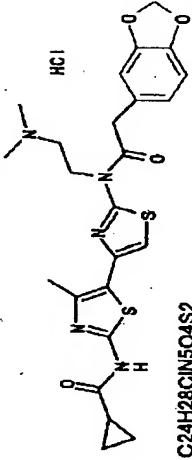
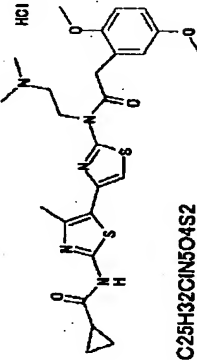
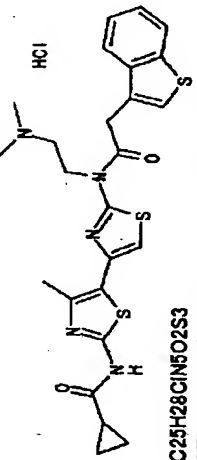
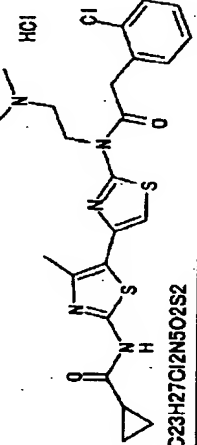
【表 66】

(88)

173

174

表 66

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|-----------------------------|--|------------------------------|
| 261 |  C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₄ S ₂ | >90 アモルファス >219 - 227 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.93(s, 3H), 3.5(br, 2H), 4.12(s, 2H), 4.6- 4.65(m, 2H), 6.01(s, 2H), 6.83-6.94(m, 3H), 7.31(s, 1H) | ESI+ 514(100) |
| 262 |  C ₂₅ H ₃₂ ClN ₅ O ₄ S ₂ | >90 アモルファス 131 - 139 | DMSO-d ₆ -300 0.9-0.92(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.94(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.48-3.52(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.71(s, 3H), 4.08(s, 2H), 4.69-4.72(m, 2H), 6.84-6.95(m, 3H), 7.3(s, 1H) | ESI+ 530(100) |
| 263 |  C ₂₅ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ S ₃ | >90 結晶 248 - 250.5 | DMSO-d ₆ -300 0.85-0.95(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.96(s, 3H), 3.55-3.65(m, 2H), 4.51(s, 2H), 4.72-4.75(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.38-7.41(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.86-7.88(m, 1H), 8-8.03(m, 1H) | ESI+ 526(100) |
| 264 |  C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.96(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.56(br, 2H), 4.35(s, 2H), 4.74(br, 2H), 7.32(s, 1H), 7.36- 7.38(m, 2H), 7.42-7.51(m, 2H), 10.29(br, 1H), 12.37(s, 1H) | ESI+ 504(100), 506(40) |

【0153】

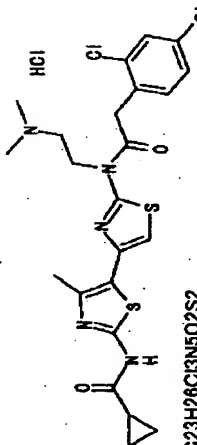
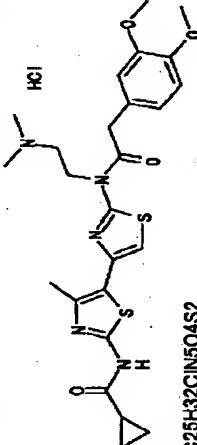
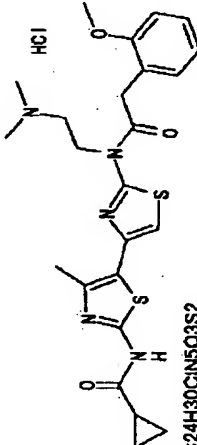
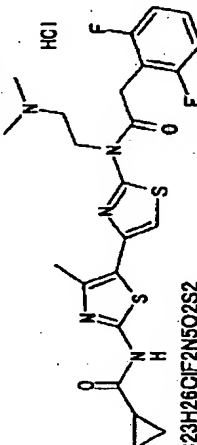
【表 67】

(89)

175

176

表 67

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|---|------------------------------|
| 265 |  C ₂₃ H ₂₆ Cl ₃ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.62(br, 2H), 3.26(s, 6H), 4.35(s, 2H), 4.55(br, 2H), 7.28(s, 1H), 7.47(s, 2H), 7.68(s, 1H), 10.11(br, 1H), 12.31(s, 1H) | ESI+ 538(100), 540(70) |
| 266 |  C ₂₅ H ₃₂ ClN ₅ O ₄ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 3.29(s, 6H), 3.75(s, 6H), 4.08(s, 2H), 4.34(br, 2H), 6.77-6.80(m, 1H), 6.91- 6.94(m, 2H), 7.24(s, 1H), 12.31(s, 1H) | ESI+ 530(100) |
| 267 |  C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.95(s, 3H), 2.97(s, 3H), 3.52(s, 6H), 3.75(s, 3H), 4.08(s, 2H), 4.7(br, 2H), 6.93(dd, 1H, J=7.44, 7.4Hz), 7.02(d, 1H, J=8.08Hz), 7.2(d, 1H, J=7.48Hz), 7.23(s, 1H), 7.29(dd, 1H, J=8.01, 7.64Hz), 10.58(br, 1H), 12.31(s, 1H) | ESI+ 500(100) |
| 268 |  C ₂₃ H ₂₆ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.96(s, 6H), 3.52(br, 2H), 4.33(s, 2H), 4.7(br, 2H), 7.18(dd, 1H, J=7.9, 7.8Hz), 7.33(s, 1H), 7.48-7.51(m, 1H), 12.37(s, 1H) | ESI+ 506(100) |

【0154】

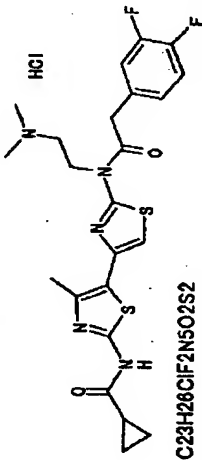
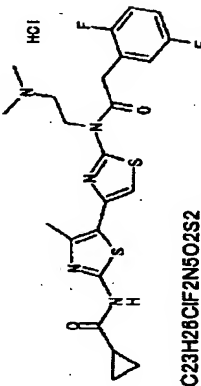
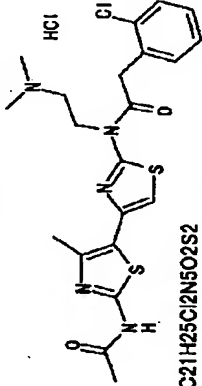
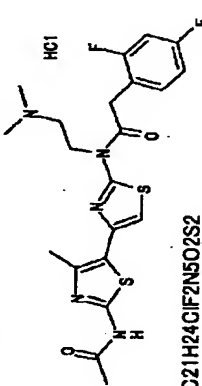
【表68】

(90)

177

178

表 68

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR(δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|---|------------------|
| 269 |  C ₂₃ H ₂₆ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.94(s, 6H), 3.49(br, 2H), 4.25(s, 2H), 4.65(br, 2H), 7.14(br, 1H), 7.31(s, 1H), 7.42- 7.48(m, 1H), 10.63(br, 1H), 12.37(s, 1H) | ESI+ 506(100) |
| 270 |  C ₂₃ H ₂₆ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -400 0.89-0.9(m, 4H), 1.93(br, 1H), 2.96(s, 6H), 3.49(br, 2H), 4.3(s, 2H), 4.69(br, 2H), 7.21-7.32(m, 4H), 10.48(br, 1H), 12.37(s, 1H) | ESI+ 506(100) |
| 271 |  C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 234 - 236 | DMSO-d ₆ -300 2.14(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.97(s, 3H), 3.58(br, 2H), 4.37(s, 2H), 4.74-4.76(m, 2H), 7.33- 7.38(m, 3H), 7.45-7.48(m, 2H) | ESI+ 478(100) |
| 272 |  C ₂₁ H ₂₄ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 157 - 159.5 | DMSO-d ₆ -300 2.14(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.96(s, 3H), 3.58- 3.58(m, 2H), 4.3(s, 2H), 4.7-4.72(m, 2H), 7.1-7.12(m, 1H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.48(s, 1H) | ESI+ 480(100) |

【0155】

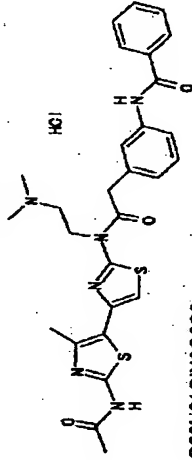
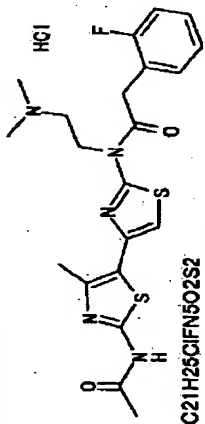
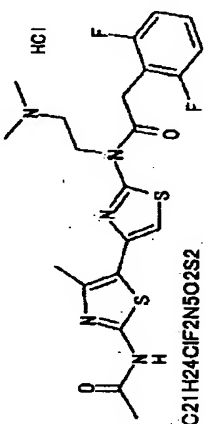
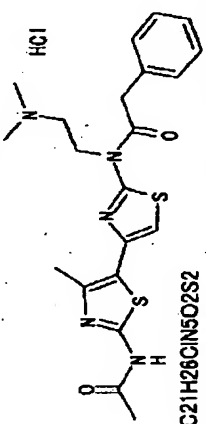
【表 69】

(91)

179

180

表 69

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 273 |  C ₂₈ H ₃₁ ClN ₆ O ₃ S ₂ | >80 結晶 182 - 185 | DMSO-d ₆ -300 2.14(s, 3H), 2.5(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.51-3.53(m, 2H), 4.23(s, 2H), 4.64-4.66(m, 2H), 7.12-7.14(m, 1H), 7.33-7.35(m, 2H), 7.52-7.59(m, 3H), 7.66-7.67(m, 1H), 7.82(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=9Hz) | ESI+ 563(100) |
| 274 |  C ₂₁ H ₂₅ ClFN ₅ O ₂ S ₂ | >80 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.14(s, 3H), 2.98(s, 3H), 2.98(s, 3H), 4.29(s, 2H), 4.58(br, 2H), 7.19-7.28(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.35-7.42(m, 2H), 10.49(br, 1H), 12.11(s, 1H) | ESI+ 462(100) |
| 275 |  C ₂₁ H ₂₄ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >80 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.14(s, 3H), 2.79(br, 6H), 4.34(s, 2H), 4.62(br, 2H), 7.16(d, 1H, J=8.02Hz), 7.18(d, 1H, J=7.79Hz), 7.33(s, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 10.46(br, 1H), 12.10(s, 1H) | ESI+ 480(100) |
| 276 |  C ₂₁ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >80 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 2.14(s, 3H), 2.94(s, 6H), 3.49(br, 2H), 4.21(s, 2H), 4.62(br, 2H), 7.32-7.36(m, 6H), 10.46(br, 1H), 12.09(s, 1H) | ESI+ 444(100) |

【0156】

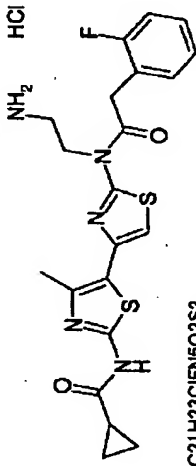
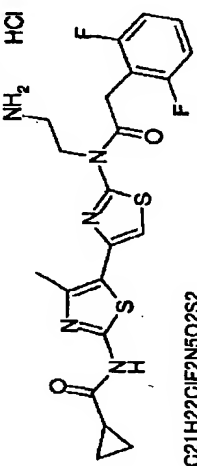
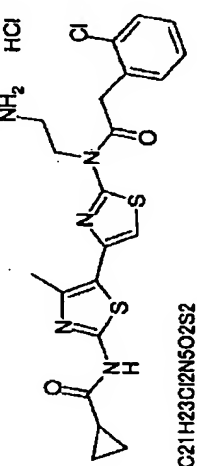
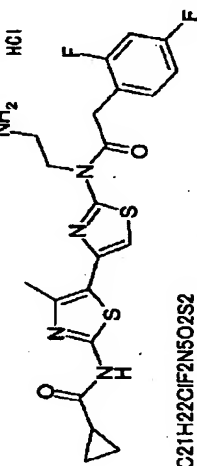
【表70】

(92)

181

182

表 70

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|--|----------------------------|--|------------------|
| 277 |  C ₂₁ H ₂₃ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.84-0.98(m, 4H), 1.90-2.01(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.29-3.43(m, 2H), 4.27(s, 2H), 4.48-4.60(m, 2H), 7.16-7.45(m, 5H), 8.25(br, 3H), 12.41(s, 1H) | ESI+ 460(100) |
| 278 |  C ₂₁ H ₂₂ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 0.84-0.97(m, 4H), 1.91-1.99(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.27-3.38(m, 2H), 4.33(s, 2H), 4.54-4.63(m, 2H), 7.16(t, 2H, J=7.85Hz), 7.31(s, 1H), 7.4-7.5(m, 1H), 8.31(br, 3H), 12.39(br, 1H) | ESI+ 478(100) |
| 279 |  C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.84-0.98(m, 4H), 1.89-2.01(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.29-3.45(m, 2H), 4.35(s, 2H), 4.49-4.63(m, 2H), 7.26-7.55(m, 5H), 8.31(br, 3H), 12.41(br, 1H) | ESI+ 478(100) |
| 280 |  C ₂₁ H ₂₂ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.83-0.98(m, 4H), 1.90-2.01(m, 1H), 2.48(s, 3H), 3.27-3.46(m, 2H), 4.27(s, 2H), 4.45-4.62(m, 2H), 7.12(t, 1H, J=8.4Hz), 7.28(t, 1H, J=8.8Hz), 7.32(s, 1H), 7.47(q, 1H, J=8.4Hz), 8.29(br, 3H), 12.41(br, 1H) | ESI+ 478(100) |

【0157】

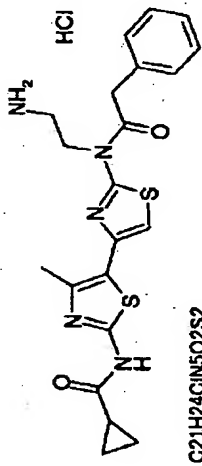
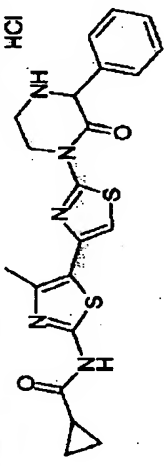
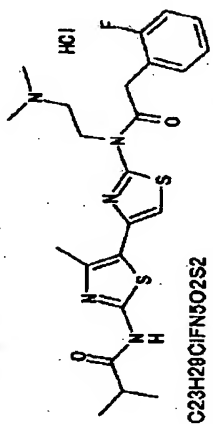
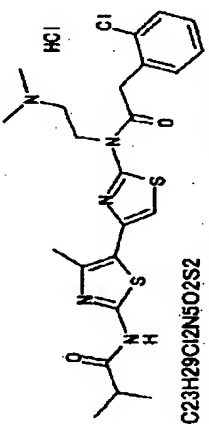
【表 71】

(93)

183

184

表 71

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 収率 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 281 |  C ₂₁ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >80 アモルファス | DMSO-d ₆ -400 0.83-0.96(m, 4H), 1.91-2.00(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.28-3.41(m, 2H), 4.21(s, 2H), 4.42-4.51(m, 2H), 7.20-7.38(m, 6H), 8.32(br, 3H), 12.36(br, 1H) | ESI+ 442(100) |
| 282 |  C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >80 アモルファス | DMSO-d ₆ -300 0.84-0.97(m, 4H), 1.90-2.01(m, 1H), 2.51(s, 3H), 3.66-3.80(m, 2H), 4.34-4.63(m, 2H), 6.66(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.46-7.66(m, 5H), 10.48(br, 1H), 12.44(br, 1H) | ESI+ 440(100) |
| 283 |  C ₂₃ H ₂₈ ClF ₅ N ₅ O ₂ S ₂ | >80 結晶 155 - 161 | DMSO-d ₆ -300 1.1(s, 3H), 1.13(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.72-2.74(m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.88(s, 3H), 3.56-3.58(m, 2H), 4.3(s, 2H), 4.5-4.6(m, 2H), 7.2-7.22(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.39-7.41(m, 2H) | ESI+ 480(100) |
| 284 |  C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >80 結晶 >230 | DMSO-d ₆ -300 1.11(s, 3H), 1.13(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.72-2.74(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.56-3.58(m, 2H), 4.36(s, 2H), 4.72-4.74(m, 2H), 7.33-7.38(m, 3H), 7.45-7.48(m, 2H) | ESI+ 506(100) |

【0158】

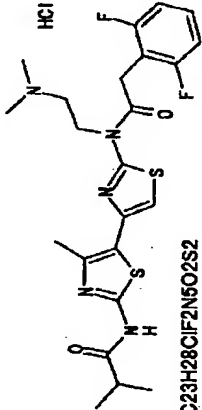
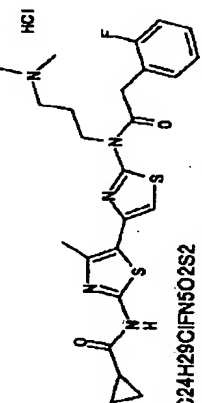
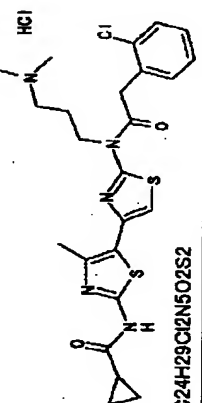
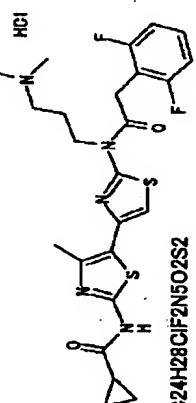
【表72】

(94)

185

186

表 72

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 285 |  C ₂₃ H ₂₈ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >230 | DMSO-d ₆ -300 1.11(s, 3H), 1.13(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.72-2.74(m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.56-3.58(m, 2H), 4.35(s, 2H), 4.74-4.76(m, 2H), 7.17(t, 2H, J=7.5Hz), 7.34(s, 1H), 7.45-7.47(m, 1H) | ESI+ 508(100) |
| 286 |  C ₂₄ H ₂₉ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 226 - 228 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.25-2.28(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.8(s, 3H), 3.23-3.25(m, 2H), 4.24(s, 2H), 4.35-4.37(m, 2H), 7.18-7.29(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.34-7.43(m, 2H) | ESI+ 502(100) |
| 287 |  C ₂₄ H ₂₉ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 217 - 219 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.25-2.28(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.8(s, 3H), 3.23-3.25(m, 2H), 4.31(s, 2H), 4.37-4.39(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.34- 7.37(m, 2H), 7.44-7.51(m, 2H) | ESI+ 518(100) |
| 288 |  C ₂₄ H ₂₈ ClF ₂ N ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >230 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.25-2.28(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.8(s, 3H), 3.25-3.26(m, 2H), 4.27(s, 2H), 4.39-4.41(m, 2H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.3(s, 1H), 7.42(s, 2H) | ESI+ 520(100) |

【0159】

【表 73】

【 0 1 6 0 】

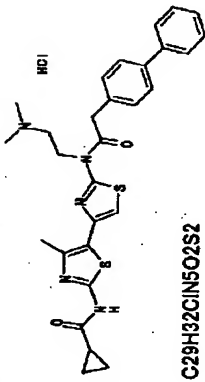
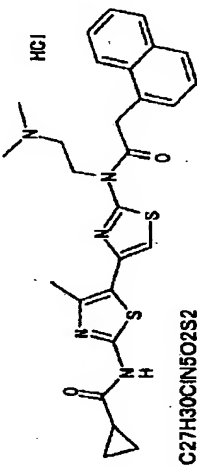
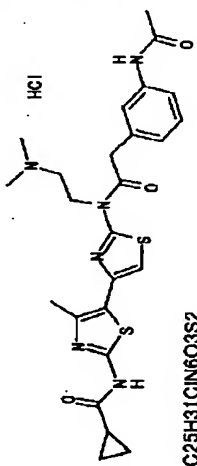
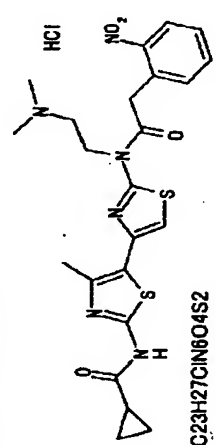
【表 7.4】

(96)

189

190

表 74

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 293 |  C ₂₉ H ₃₂ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 121 - 123 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.93(s, 3H), 3.5-3.6(m, 2H), 4.28(s, 2H), 4.65-4.7(m, 2H), 7.31-7.5(m, 6H), 7.64-7.69(m, 4H) | ESI+ 546(100) |
| 294 |  C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.62-3.67(m, 2H), 4.71(s, 2H), 4.75-4.85(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.49-7.55(m, 4H), 7.88- 7.98(m, 3H) | ESI+ 520(100) |
| 295 |  C ₂₅ H ₃₁ ClN ₆ O ₃ S ₂ | >90 結晶 162 - 167 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.92(s, 3H), 3.45-3.5(m, 2H), 4.19(s, 2H), 4.6-4.65(m, 2H), 7.04(d, 1H, J=9Hz), 7.24-7.31(m, 2H), 7.48(d, 1H, J=8Hz), 7.57(s, 1H) | ESI+ 527(100) |
| 296 |  C ₂₃ H ₂₇ ClN ₆ O ₄ S ₂ | >90 結晶 >220 | DMSO-d ₆ -300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.5-3.6(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.75-4.85(m, 2H), 7.31(s, 1H), 3.65(m, 2H), 7.79- 7.81(m, 1H), 8.17-8.2(m, 1H) | ESI+ 515(100) |

【0161】

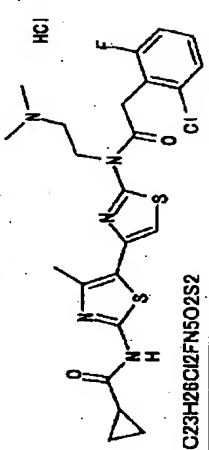
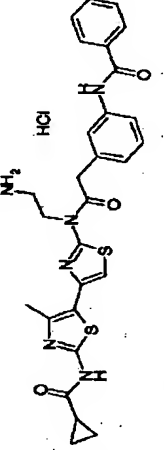
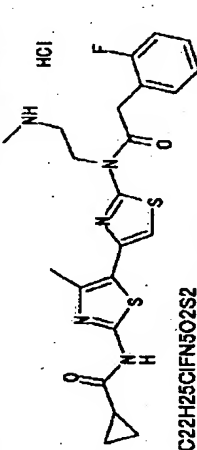
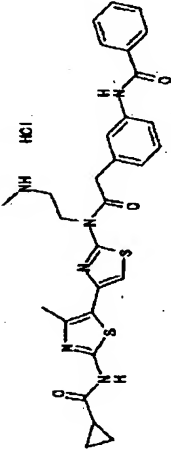
【表 75】

(97)

191

192

表 75

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|--|------------------|
| 297 |  C23H28Cl2FN5O2S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.5-3.6(m, 2H), 4.43(s, 2H), 4.75-4.78(m, 2H), 7.25-7.5(m, 4H) | ESI+ 522(100) |
| 298 |  C28H29ClN6O3S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 0.84-0.94(m, 4H), 1.87-1.98(m, 1H), 2.43(s, 3H), 3.28- 3.38(m, 4H), 3.43(s, 2H), 6.65(s, 1H), 7.01(d, 1H), J=7.7Hz), 7.27(s, 1H, J=7.7Hz), 7.51-7.60(m, 3H), 7.66(d, 1H, J=7.7Hz), 7.7(s, 1H), 7.97(d, 2H, J=8.1Hz), 8.24(br, 2H), 10.24(s, 2H), 12.30(s, 2H) | ESI+ 561(100) |
| 299 |  C22H25ClFN5O2S2 | >90 結晶 121 - 123 | DMSO-d6-300 0.89-0.93(m, 4H), 1.94-1.98(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.65(s, 3H), 3.4-3.45(m, 2H), 4.31(s, 2H), 4.6-4.65(m, 2H), 7.18-7.24(m, 2H), 7.3(s, 1H), 7.38-7.42(m, 2H) | ESI+ 474(100) |
| 300 |  C29H31ClN6O3S2 | >90 結晶 118 - 121 | DMSO-d6-300 0.89-0.93(m, 4H), 1.81-1.97(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.65(s, 3H), 3.4-3.43(m, 2H), 4.2(s, 2H), 4.5-4.6(m, 2H), 7.12(d, 1H, J=8Hz), 7.3-7.36(m, 2H), 7.5-7.58(m, 3H), 7.66(d, 1H, J=6Hz), 7.81(s, 1H), 7.96(d, 2H, J=8Hz) | ESI+ 575(100) |

[0162]

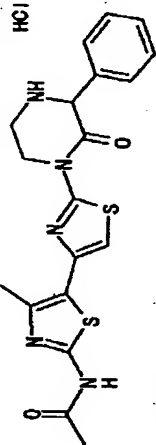
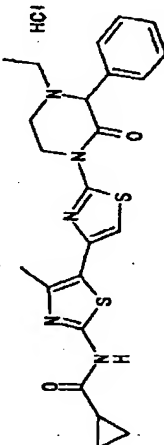
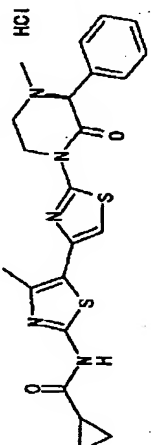
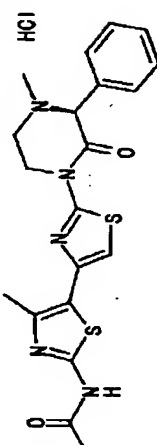
[表76]

(98)

193

194

表 76

| 実施例 番号 | 構造式 / 組成式 | 収率 / 性状 / 融点 (%) / (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|-----------|---|----------------------------|---|------------------|
| 301 |  C19H20ClN5O2S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.15(s, 3H), 3.75(br, 2H), 4.57(br, 2H), 5.65(s, 2H), 7.43(s, 1H), 7.5(br, 3H), 7.58(br, 2H), 12.11(s, 1H) | ESI+ 414(100) |
| 302 |  C23H26ClN5O2S2 | >90 アモルファス | DMSO-d6-300 0.89-0.9(m, 4H), 1.18(br, 3H), 1.93(br, 1H), 4.44(br, 7H), 7.38(s, 1H), 7.45(br, 3H), 7.6(br, 2H), 12.39(s, 1H) | ESI+ 468(100) |
| 303 |  C22H24ClN5O2S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-400 0.89-0.9(m, 4H), 1.83(br, 1H), 2.61(br, 2H), 4.01(br, 3H), 4.44(br, 1H), 4.6(br, 1H), 5.28(br, 1H), 7.39(s, 1H), 7.47(br, 3H), 7.8(br, 2H), 12.34(s, 1H) | ESI+ 454(100) |
| 304 |  C20H22ClN5O2S2 | >90 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.15(s, 3H), 2.83(br, 2H), 4.07(br, 3H), 4.6(br, 2H), 5.43(br, 1H), 7.42(s, 1H), 7.49(br, 3H), 7.62(br, 2H), 12.09(s, 1H) | ESI+ 428(100) |

【0163】

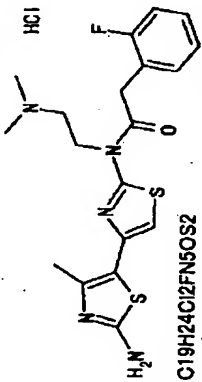
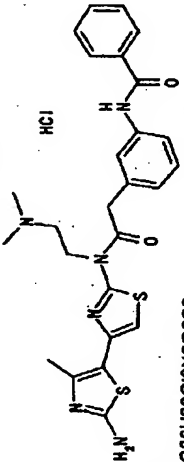
【表77】

(99)

195

196

表 77

| 実例番号 | 構造式 / 組成式 | 純度 / 性状 / 融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | MS |
|------|--|-------------------|---|------------------|
| 305 |  C19H24Cl2FN5OS2 | >80 結晶 >220 | DMSO-d6-300 2.43(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.54(br, 2H), 4.31(s, 2H), 4.7(br, 2H), 7.19-7.25(m, 2H), 7.27-7.43(m, 2H) | ESI+ 420(100) |
| 306 |  C26H30Cl2N6OS2 | >80 アモルファス | DMSO-d6-400 2.42(s, 3H), 2.92(s, 3H), 2.93(s, 3H), 3.48(br, 2H), 4.24(s, 2H), 4.85(br, 2H), 7.13(d, 1H, J=7.48Hz), 7.35(dd, 1H, J=7.88, 7.8Hz), 7.42(s, 1H), 7.51-7.61(m, 3H), 7.67(d, 1H, J=8.44Hz), 7.83(s, 1H), 7.96-7.98(m, 2H), 9.11(br, 1H), 10.28(s, 1H), 10.82(br, 1H) | ESI+ 521(100) |

【0164】次に、本発明化合物のPKC阻害活性の測定方法について説明する。

試験例 [1]・PKC酵素活性試験

基質混合液と被検物質溶液を10:1の割合で混合した

後、酵素溶液を基質混合液と等量加え、37℃で15分インキュベートした。反応停止剤として300mMオルトリン酸を基質混合液と等量加えて反応を停止させた後、反応液をホスホセルロースペーパー (Whatman社製, P-81) にスポットし、75mM オルトリン酸で2回洗浄した後、バイオ・イメージングアナライザー (BAS2500, Fuji film社製) により放射活性を測定した。DMSOを添加した場合の放射活性に対する、被検物質を添加した場合の放射活性の割合を求め、各濃度の阻害率よりIC₅₀値を算出し、阻害活性の指標とした。結果を表78から表89に示す。

被検物質溶液：被検物質をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、終濃度10nM-10μMとなるように希釈した。

基質混合液：200μM calcium chloride、10mM magnesium chloride、2μM ATP、60μg/ml L-α-phosphatidyl-L-serine、6μg/ml 1,2-dioleoyl-sn-glycerol (C18:1, [cis]-9)、0.02% Triton X-100、5μM myelin basic proteinとなるように50mM Tris/HCl (pH 7.5) に溶解させ、[γ-32P] ATP (Amersham社製, cat. No. PB168) を60μCi/mlとなるように加えた。

酵素溶液：PKC酵素標品 (Protein Kinase C, Human Recombinant, CALBIOCHEM社製) を、アッセイバッファー (10mM Hepes pH 7.4, 0.01% Triton X-100) を用いて、本酵素活性試験において被検物質未添加の場合に約5%のATPが反応に使用される酵素量となるよう希釈した。

【0165】試験例 [2] ホルマリン テスト

本試験は、ヒトの末梢組織傷害後の病態に比較的類似することから、鎮痛効果の検討において多く用いられる *in vivo* 試験である。ラット (Crj, SD, 7若しくは8週齢, 雄) を試験実施前日に絶食ケージの中で絶食した。被検物質を0.5%MC溶液に懸濁し、ラットに経口投与した。投与2時間後にラットの左後肢足底部に、飽和ホルマリン溶液を生理食塩水で20倍希釈した溶液を皮下注射した後、投与直後から5分後 (第I相) までと15-30分後 (第II相) までにラットが左後肢を舐める行動の秒数を計測した。ホルマリン皮下注射後5分後までと、15-30分後までの秒数の溶媒投与群に対する有意差をそれぞれDunnett test を用いて検討した。結果を表90に示す。

【0166】

【表78】

(100)

197

198

表 7 8

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 1 | 0.8691 | 2.9062 | 0.0369 |
| 2 | 0.6811 | 2.0681 | 0.0505 |
| 3 | 0.640 | 2.70 | 0.049 |
| 4 | 0.9238 | 2.0825 | 0.0966 |
| 5 | 1.00 | 2.60 | 0.096 |
| 6 | 1.0342 | 1.6049 | 0.3559 |
| 7 | 0.381 | 3.1067 | 0.2181 |
| 9 | 3.1034 | 5.8587 | 0.6783 |
| 10 | 100 | 100 | 0.9605 |
| 12 | 2.2365 | 3.2109 | 0.7864 |
| 14 | 0.484 | 0.8281 | 0.3475 |
| 15 | 0.6744 | 1.5877 | 0.4428 |
| 16 | 1.5652 | 2.8276 | 0.3887 |
| 17 | 1.9997 | 1.9916 | 0.3033 |
| 20 | 0.4222 | 2.5555 | 0.1314 |
| 22 | 0.2146 | 1.1874 | 0.2336 |
| 23 | 0.2607 | 1.5836 | 0.1846 |
| 24 | 0.7288 | 0.7508 | 0.1422 |
| 25 | 1.1193 | 1.0252 | 0.2364 |
| 26 | 0.4024 | 0.6619 | 0.1003 |
| 27 | 0.7984 | 2.1487 | 0.3068 |

【0167】

【表 7 9】

(101)

199

200

表 7 9

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 28 | 20.9551 | 58.7021 | 0.7796 |
| 30 | 1.1229 | 2.3889 | 0.1452 |
| 31 | 0.8852 | 2.2086 | 0.3141 |
| 32 | 0.8931 | 10 | 0.2666 |
| 33 | 0.5861 | 0.8481 | 0.2966 |
| 34 | 1.3769 | 3.403 | 0.5586 |
| 36 | 0.1011 | 0.2243 | 0.1 |
| 38 | 1.0239 | 2.3066 | 0.2804 |
| 39 | 1.6275 | 2.3583 | 0.4253 |
| 40 | 3.7545 | 9.3437 | 0.4791 |
| 41 | 0.7993 | 1.6952 | 0.3414 |
| 43 | 1.8608 | 2.9152 | 0.3758 |
| 44 | 4.2445 | 18.6092 | 0.505 |
| 50 | 0.1253 | 0.4761 | 0.1 |
| 56 | 1.9705 | 3.2759 | 0.6389 |
| 57 | 0.3019 | 0.7948 | 0.047 |
| 58 | 0.2356 | 0.7665 | 0.0431 |
| 59 | 0.0861 | 0.3512 | 0.0234 |
| 60 | 0.0982 | 0.3345 | 0.0274 |
| 61 | 0.3514 | 1.328 | 0.1123 |
| 62 | 0.0713 | 0.1727 | 0.0286 |

【0168】

【表80】

(102)

201

表 8 0

202

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 63 | 0.1384 | 0.4357 | 0.0389 |
| 64 | 0.1084 | 0.2647 | 0.0383 |
| 65 | 0.2031 | 0.5139 | 0.0546 |
| 66 | 0.0829 | 0.2596 | 0.0305 |
| 67 | 0.1377 | 0.503 | 0.0643 |
| 68 | 0.7166 | 2.5578 | 0.1621 |
| 69 | 0.5753 | 3.0038 | 0.1886 |
| 70 | 0.369 | 1.8323 | 0.0914 |
| 77 | 0.1811 | 1.1455 | 0.0436 |
| 78 | 0.3671 | 4.4274 | 0.0377 |
| 79 | 6.1068 | 10 | 0.4187 |
| 85 | 0.4281 | 0.0817 | 0.0518 |
| 86 | 10 | 10 | 0.4095 |
| 87 | 4.2331 | 10 | 0.6303 |
| 89 | 0.4605 | 0.8827 | 0.1468 |
| 91 | 0.3335 | 0.9374 | 0.0645 |
| 95 | 0.1558 | 0.4456 | 0.0289 |
| 96 | 0.6069 | 0.978 | 0.2311 |
| 97 | 0.6261 | 1.3975 | 0.6133 |
| 101 | 0.4178 | 5.2222 | 0.1573 |
| 102 | 0.0814 | 0.3242 | 0.0438 |

【0169】

【表 8 1】

(103)

203

204

表 8 1

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 104 | 0.2578 | 0.4058 | 0.0555 |
| 105 | 0.2559 | 0.3638 | 0.0569 |
| 106 | 0.1656 | 0.3231 | 0.301 |
| 107 | 0.1257 | 0.2503 | 0.0292 |
| 108 | 0.2942 | 0.4942 | 0.0815 |
| 109 | 0.01 | 0.0253 | 0.01 |
| 110 | 1.0028 | 2.5185 | 0.3547 |
| 111 | 0.2484 | 0.6543 | 0.0885 |
| 112 | 0.0582 | 0.1389 | 0.0266 |
| 113 | 0.1352 | 0.4307 | 0.2066 |
| 117 | 0.1486 | 0.2804 | 0.0411 |
| 118 | 0.1303 | 0.3481 | 0.0252 |
| 119 | 0.5804 | 0.7109 | 0.1313 |
| 120 | 0.5003 | 1.121 | 0.1835 |
| 121 | 0.043 | 0.0849 | 0.0315 |
| 122 | 10 | 10 | 0.2648 |
| 123 | 0.231 | 0.3928 | 0.0667 |
| 124 | 0.605 | 4.005 | 0.176 |
| 125 | 0.1213 | 0.7247 | 0.0374 |
| 126 | 0.4539 | 0.8748 | 0.0696 |
| 127 | 0.1409 | 0.5416 | 0.0358 |

【0170】

【表 8 2】

(104)

205

表 8 2

206

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 128 | 0.6411 | 1.3177 | 0.0832 |
| 129 | 0.7891 | 10 | 0.1053 |
| 130 | 0.4813 | 2.6958 | 0.0778 |
| 131 | 0.3694 | 1.0981 | 0.0458 |
| 132 | 10 | 10 | 0.3842 |
| 133 | 0.7601 | 7.2341 | 0.2096 |
| 134 | 0.6145 | 10 | 0.1126 |
| 135 | 10 | 10 | 0.4226 |
| 136 | 0.3835 | 0.5662 | 0.0477 |
| 137 | 0.6491 | 0.6733 | 0.114 |
| 138 | 0.206 | 0.7927 | 0.0731 |
| 139 | 0.039 | 0.18 | 0.0233 |
| 140 | 0.6994 | 4.4524 | 0.2783 |
| 141 | 4.3222 | 10 | 0.6945 |
| 142 | 0.5658 | 3.4076 | 0.262 |
| 143 | 2.4709 | 2.8369 | 0.238 |
| 144 | 1.8262 | 5.1504 | 0.2386 |
| 145 | 10 | 10 | 0.4329 |
| 147 | 10 | 10 | 0.3341 |
| 148 | 0.7315 | 2.2953 | 0.1236 |
| 149 | 0.2026 | 0.4703 | 0.022 |

【0171】

【表 8 3】

(105)

207

208

表 8 3

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 150 | 0.2403 | 0.6434 | 0.034 |
| 151 | 4.1609 | 10 | 0.586 |
| 152 | 1.3969 | 0.2374 | 0.1091 |
| 153 | 10 | 10 | 0.7554 |
| 156 | 0.0817 | 0.6858 | 0.037 |
| 157 | 0.2053 | 10 | 0.0854 |
| 158 | 0.8114 | 2.2487 | 0.1631 |
| 159 | 0.4899 | 1.4472 | 0.0722 |
| 160 | 0.5408 | 0.1689 | 0.048 |
| 161 | 0.7628 | 0.2478 | 0.0549 |
| 162 | 10 | 0.3797 | 0.2692 |
| 163 | 10 | 9.3292 | 0.3971 |
| 164 | 0.6204 | 3.0762 | 0.2238 |
| 165 | 0.4699 | 10 | 0.0439 |
| 166 | 1.8756 | 10 | 0.8109 |
| 167 | 0.7312 | 10 | 0.2404 |
| 168 | 10 | 10 | 0.2727 |
| 169 | 0.6706 | 10 | 0.0535 |
| 170 | 0.01 | 0.0528 | 0.0115 |
| 171 | 0.01 | 0.0278 | 0.01 |
| 172 | 0.2315 | 2.284 | 0.0693 |

【0172】

【表 8 4】

(106)

209

210

表 8 4

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 173 | 0.1803 | 0.823 | 0.0227 |
| 178 | 0.2014 | 1.0955 | 0.0589 |
| 179 | 0.2014 | 1.0955 | 0.0589 |
| 180 | 0.0447 | 0.1852 | 0.0148 |
| 182 | 0.493 | 10 | 0.0632 |
| 183 | 0.5188 | 10 | 0.0655 |
| 185 | 4.5305 | 9.0984 | 0.7888 |
| 187 | 0.7463 | 2.4368 | 0.0677 |
| 188 | 3.1367 | 3.8826 | 0.3118 |
| 189 | 0.5497 | 1.2724 | 0.0648 |
| 190 | 0.2765 | 0.9269 | 0.0327 |
| 191 | 0.3441 | 1.4509 | 0.05 |
| 192 | 0.1874 | 0.6329 | 0.0411 |
| 193 | 0.3171 | 1.0387 | 0.0435 |
| 194 | 3.1816 | 10 | 0.7699 |
| 195 | 4.1963 | 6.8348 | 0.6202 |
| 196 | 3.118 | 4.2776 | 0.3954 |
| 197 | 0.5301 | 1.3578 | 0.0947 |
| 198 | 2.2416 | 0.7359 | 0.2847 |
| 199 | 3.5292 | 1.735 | 0.5815 |
| 200 | 2.7132 | 0.504 | 0.3708 |

【0173】

【表 8 5】

(107)

211

212

表 8 5

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 201 | 0.4534 | 0.0583 | 0.0326 |
| 202 | 0.1438 | 0.2821 | 0.0126 |
| 203 | 0.0181 | 0.0509 | 0.01 |
| 204 | 0.2536 | 0.6034 | 0.0752 |
| 205 | 1.8445 | 2.0435 | 0.6881 |
| 206 | 0.3621 | 0.7343 | 0.0497 |
| 207 | 1.2896 | 2.9182 | 0.0576 |
| 208 | 0.5169 | 1.4617 | 0.0229 |
| 209 | 5.1562 | 8.5936 | 0.4971 |
| 210 | 0.2416 | 0.7747 | 0.07 |
| 211 | 0.324 | 0.0546 | 0.0345 |
| 213 | 1.0162 | 4.1203 | 0.0976 |
| 214 | 0.0899 | 0.3258 | 0.0287 |
| 215 | 1.2266 | 2.6531 | 0.3828 |
| 216 | 1.5912 | 1.7024 | 0.3088 |
| 217 | 0.3023 | 0.8786 | 0.0569 |
| 218 | 0.6108 | 1.9878 | 0.0415 |
| 219 | 0.3836 | 1.0157 | 0.0425 |
| 220 | 1.7341 | 3.5649 | 0.082 |
| 221 | 1.1928 | 3.2046 | 0.1244 |
| 222 | 1.4298 | 4.8165 | 0.4648 |

【0174】

【表86】

(108)

213

表 8 6

214

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 223 | 1.1599 | 3.0946 | 0.2411 |
| 224 | 0.6074 | 1.3187 | 0.1009 |
| 225 | 0.8434 | 2.0511 | 0.1088 |
| 226 | 1.2533 | 2.0744 | 0.0987 |
| 227 | 4.6416 | 10 | 0.3154 |
| 228 | 0.1439 | 0.527 | 0.0377 |
| 230 | 0.7932 | 10 | 0.1519 |
| 231 | 1.9148 | 4.3648 | 0.6877 |
| 232 | 2.2058 | 4.3243 | 0.7279 |
| 233 | 1.1948 | 7.5429 | 0.2491 |
| 234 | 3.3771 | 10 | 0.642 |
| 237 | 0.0664 | 0.2718 | 0.0753 |
| 238 | 0.1643 | 0.4521 | 0.1138 |
| 239 | 0.1645 | 0.3851 | 0.1128 |
| 240 | 2.0602 | 4.4752 | 0.1667 |
| 241 | 1.6723 | 3.275 | 0.2455 |
| 242 | 1.5715 | 3.9299 | 0.1314 |
| 243 | 0.5143 | 2.0035 | 0.0327 |
| 244 | 1.6825 | 4.5809 | 0.1265 |
| 245 | 4.5598 | 7.7718 | 0.3007 |
| 246 | 4.1918 | 7.8553 | 0.269 |

【0175】

【表 8 7】

(109)

215

216

表 8 7

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 247 | 0.7353 | 1.4122 | 0.1574 |
| 248 | 4.7388 | 3.0942 | 0.2127 |
| 250 | 2.2456 | 3.8395 | 0.3516 |
| 251 | 1.2051 | 3.3082 | 0.1165 |
| 252 | 7.5785 | 9.9982 | 0.1643 |
| 253 | 0.7711 | 1.6616 | 0.0908 |
| 255 | 8.7832 | 10 | 0.3636 |
| 256 | 0.6817 | 2.1602 | 0.1743 |
| 257 | 0.0197 | 0.0574 | 0.013 |
| 258 | 0.5716 | 1.8643 | 0.0434 |
| 259 | 2.3994 | 10 | 0.129 |
| 260 | 0.5492 | 1.9493 | 0.038 |
| 261 | 3.3157 | 8.2864 | 0.3605 |
| 262 | 2.7343 | 5.6371 | 0.7032 |
| 263 | 2.5549 | 0.9648 | 0.2083 |
| 264 | 0.3683 | 1.4796 | 0.0324 |
| 265 | 0.6817 | 2.5745 | 0.0588 |
| 267 | 1.4729 | 2.9851 | 0.2119 |
| 268 | 2.9237 | 5.219 | 0.073 |
| 269 | 2.3036 | 4.6499 | 0.2522 |
| 270 | 1.8292 | 3.7545 | 0.149 |

【0176】

【表 8 8】

(110)

217

表 8 8

218

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 271 | 0.8243 | 2.139 | 0.0606 |
| 272 | 1.2554 | 2.4596 | 0.0672 |
| 273 | 0.6934 | 1.4572 | 0.0297 |
| 274 | 1.7267 | 2.5746 | 0.0768 |
| 275 | 4.6116 | 5.5656 | 0.2395 |
| 276 | 2.7981 | 5.0732 | 0.2772 |
| 277 | 1.5974 | 2.902 | 0.121 |
| 278 | 4.7862 | 7.3154 | 0.3694 |
| 279 | 0.5391 | 2.1049 | 0.158 |
| 280 | 0.5228 | 1.8414 | 0.1874 |
| 281 | 2.028 | 4.1114 | 0.4423 |
| 282 | 0.9474 | 6.0803 | 0.1372 |
| 283 | 1.6883 | 2.3741 | 0.1019 |
| 284 | 3.2021 | 2.0008 | 0.2032 |
| 285 | 10 | 6.255 | 0.4102 |
| 286 | 0.2957 | 0.6491 | 0.0526 |
| 287 | 0.1501 | 0.3063 | 0.0503 |
| 288 | 1.8182 | 2.2867 | 0.3434 |
| 289 | 1.8581 | 2.2649 | 0.1214 |
| 290 | 9.5046 | 4.951 | 0.3994 |
| 291 | 1.978 | 1.79 | 0.0708 |

【0177】

【表 8 9】

(111)

219

220

表 8 9

| 実施例 番号 | PKC活性阻害 IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | PKC α | PKC β II | PKC γ |
| 292 | 2.7292 | 2.1358 | 0.1568 |
| 294 | 1.5731 | 2.9446 | 0.1406 |
| 295 | 1.70 | 5.90 | 0.076 |
| 296 | 2.0174 | 4.0763 | 0.2116 |
| 297 | 3.7313 | 5.8978 | 0.1485 |
| 299 | 2.0506 | 5.6728 | 0.2506 |
| 300 | 6.54 | 10 | 0.8001 |
| 301 | 4.0711 | 10 | 0.7776 |
| 302 | 2.2321 | 10 | 0.2145 |
| 305 | 3.8583 | 10 | 0.5705 |
| 306 | 1.3647 | 6.3833 | 0.2066 |

【0178】

20 【表90】

(112)

221

222

表 90

| 被験物質 | 投与量 (mg/kg) | リッキングタイム (秒) | |
|--------|----------------|--------------|--------------|
| | | 第Ⅰ相 | 第Ⅱ相 |
| コントロール | — | 151.9 ± 2.6 | 328.1 ± 7.4 |
| 1 | 3 | 148.5 ± 2.7 | 225.3 ± 7.6 |
| | 10 | 143.8 ± 3.8 | 199.9 ± 17.0 |
| モルヒネ | 10 | 129.0 ± 4.8 | 215.9 ± 13.0 |
| コントロール | — | 149.4 ± 2.7 | 317.5 ± 12.2 |
| 3 | 3 | 148.4 ± 4.3 | 209.5 ± 12.3 |
| | 10 | 146.4 ± 4.1 | 187.5 ± 11.1 |
| モルヒネ | 10 | 122.0 ± 3.3 | 216.5 ± 6.9 |
| コントロール | — | 153.6 ± 3.2 | 329.5 ± 5.5 |
| 5 | 3 | 145.6 ± 4.0 | 232.9 ± 9.7 |
| | 10 | 143.3 ± 5.2 | 203.8 ± 13.9 |
| モルヒネ | 10 | 117.9 ± 6.7 | 237.0 ± 7.3 |
| コントロール | — | 151.3 ± 3.9 | 277.9 ± 13.3 |
| 202 | 30 | 136.1 ± 8.4 | 163.9 ± 14.9 |
| | 100 | 132.4 ± 4.1 | 145.8 ± 22.2 |
| コントロール | — | 150.4 ± 2.9 | 322.9 ± 8.6 |
| 208 | 3 | 148.8 ± 5.7 | 275.4 ± 12.1 |
| コントロール | — | 141.3 ± 3.6 | 300.9 ± 9.0 |
| 243 | 3 | 140.9 ± 4.5 | 250.6 ± 15.8 |
| コントロール | — | 146.0 ± 3.8 | 288.0 ± 8.8 |
| 268 | 10 | 128.1 ± 8.1 | 195.6 ± 28.9 |
| | 30 | 119.3 ± 7.0 | 185.8 ± 17.4 |
| コントロール | — | 147.3 ± 4.0 | 310.1 ± 5.8 |
| 274 | 3 | 141.8 ± 5.3 | 222.8 ± 14.0 |
| コントロール | — | 149.4 ± 2.7 | 317.5 ± 12.2 |
| 295 | 3 | 147.1 ± 4.6 | 218.1 ± 16.8 |

コントロール：溶媒のみ。

リッキングタイム：ラットが左後肢を舐める行動の時間。

被験物質の番号は、該当する実施例番号で合成された化合物を示す。

【0179】以下に製剤例を挙げるが、これに限定され* *るものではない。

製剤例

- | | |
|------------------------|------|
| (a) 実施例1の化合物 | 10 g |
| (b) 乳糖 | 50 g |
| (c) トウモロコシデンプン | 15 g |
| (d) ガルボキシメチルセルロースナトリウム | 44 g |
| (e) ステアリン酸マグネシウム | 1 g |

(a)、(b)、(c)の全量及び(d)の30gを水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に14gの(d)及び1gの(e)を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠あたり10mgの(a)を含有する錠剤1000個を製造する。

【0180】

【発明の効果】上記結果から明らかな様に、本発明のチアゾール化合物はPKCに対し高い阻害活性を示し、そ

の一部はPKC α 、PKC β 、PKAに比し選択的にPKC γ への阻害作用を示す。よって、これら化合物は、痛み(疼痛、痛覚過敏、アロディニア、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬に対する耐性等)をはじめとするPKCに関連する症状を治療又は/及び予防する薬剤となる。また、PKC γ への選択的な作用は顕著な副作用を示さない安全な薬剤となり得る。

(113)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

ターム(参考)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/4725

31/496

31/496

31/497

31/497

31/498

31/498

31/502

31/502

31/5355

31/5355

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00

43/00

43/00

1 1 1

1 1 1

C 0 7 D 417/04

C 0 7 D 417/04

417/14

417/14

(72) 発明者 岡本 佳久

F ターム(参考) 4C033 AD03 AD04 AD06 AD13 AD17

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産

AD20

業株式会社医薬総合研究所

4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC62

CC76 CC81 CC92 DD03 DD06

DD07 DD10 DD12 DD14 DD15

DD25 DD28 DD34 DD54 DD62

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA02

GA04 GA07 GA08 GA09 GA10

MA01 MA04 NA14 ZA08 ZC20

THIS PAGE BLANK (USPTO)